UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 201

Contribution à l'étude histoenzymologique de l'ovaire humain

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Mercredi 11 Juillet 1973

par Michèle DELBREL

née le 4 Juin 1944 à BORDEAUX (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. DARMAILLACQ, Professeur . . . . . Président

M. G. MAYER, Professeur . . . . . } Juges

M. J. SOUMIREU-MOURAT, Professeur . . . . . } Juges

M. G. BRUN, Agrégé . . . . . } Juges

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire - BORDEAUX
— Tél. 91-12.59 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0025

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
de Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1973 - Thèse N° 201

Contribution à l'étude histoenzymologique de l'ovaire humain

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 11 Juillet 1973

par Michèle DELBREL
née le 4 Juin 1944 à BORDEAUX (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. DARMAILLACQ, Professeur . . . . . Président

M. G. MAYER, Professeur . . . . . }
M. J. SOUMIREU-MOURAT, Professeur . . . . . } Juges
M. G. BRUN, Agrégé . . . . . }

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire - BORDEAUX
— Tél. 91-12.59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MERE

Avec toute mon affection.

A MON PERE

A MA MERE

Leur dévouement et leur affection
furent de tous les instants.
Qu'ils trouvent ici le témoignage
modeste de ma reconnaissance et de
ma profonde tendresse.

A MON PARRAIN et A MA TANTE

Très affectueusement.

A MON ONCLE et A MA TANTE

A MES COUSINS

A TOUS MES AMIS

A la mémoire de Monsieur le Professeur DELMON

Qui avait su nous donner un enseignement précieux tout au long de nos études et qui avait débuté nos travaux avec beaucoup de dévouement.

Sa disparition nous a profondément attristée.

A Monsieur le Docteur J. SAUREL

Chef de Clinique Assistant d'Anatomie pathologique

Vous nous avez guidée dans la réalisation de ce travail avec beaucoup de bienveillance.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de toute notre sympathie.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur G. BRUN

Maître de Conférences agrégé de Gynécologie-Obstétrique
Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux
Ancien Chef du Service de Gynécologie-Obstétrique du C.H.U. de Rabat

La clarté de votre enseignement nous aidera beaucoup dans notre future carrière.
Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Permettez-nous de vous en témoigner respectueusement notre gratitude.

Monsieur le Professeur J. SOUMIREU-MOURAT

Professeur sans Chaire de Gynécologie-Obstétrique
Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner très respectueusement notre gratitude.

Monsieur le Professeur G. MAYER

Professeur d'Histologie et Embryologie
Médecin biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Officier des Palmes académiques
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Licencié ès Sciences

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance et notre admiration.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. DARMAILLACQ

Professeur de Clinique gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Médaille du Combattant volontaire de la Résistance
Chevalier des Palmes académiques

Nous garderons un excellent souvenir de notre passage dans votre service de Gynécologie et nous resterons profondément marquée par votre enseignement.

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider cette thèse. Nous vous demandons de trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et le témoignage de notre reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTOENZYMOLOGIQUE DE L'OVAIRE HUMAIN.

RECHERCHE DES 3 β HYDROXY-STEROÏDES DESHYDROGENASES ET D'UNE 17 β HYDROXY-STEROÏDE DESHYDROGENASE AU NIVEAU DE 25 OVAIRES NORMAUX ET PATHOLOGIQUES.

P L A N

I - INTRODUCTION.

II - SYNTHESE DES TRAVAUX HISTOENZYMOLOGIQUES EFFECTUES SUR L'OVAIRE DE FEMME EN PERIODE D'ACTIVITE GENITALE EN DEHORS DE LA GROSSESSE.

A/ - PRINCIPE DE LA METHODE DE WATTENBERG.
B/ - LOCALISATION DE LA 3 BOL D AU NIVEAU DES DIVERS ORGANITES OVARIENS.

III - BIOGENESE DES STEROÏDES OVARIENS.

IV - TRAVAUX PERSONNELS SUR L'ETUDE DE DEUX 3 β HYDROXY STEROIDES DESHYDROGENASES ET D'UNE 17 β HYDROXY STEROIDE DESHYDROGENASE AU NIVEAU DE 25 OVAIRES.

A/ - METHODOLOGIE

B/ - OBSERVATIONS.

V - DISCUSSION.

VI - CONCLUSION.

I

I N T R O D U C T I O N

Parmi les méthodes utilisées à l'heure actuelle dans le diagnostic histologique, l'enzymologie a pris une place prépondérante parallélement aux progrés de la microscopie électronique, et ce afin de mieux pénétrer les mécanismes biochimiques, et la localisation des divers sites enzymatiques au niveau des organites cellulaires que la microscopie électronique a permis d'identifier.

Nul doute, en effet, que de nombreux processus morbides et même que de fréquents troubles fonctionnels soient imputables à une anomalie dans la chaîne métabolique inframicroscopique.

L'histoenzymologie a pris son essor depuis une dizaine d'années, et si certains organes, en particulier l'appareil digestif, ont été explorés, l'ovaire de même que le testicule, n'ont pour leur part à l'heure actuelle, bénéficié qu'insuffisamment de cette technique.

Ces faits nous ont conduit à réaliser une étude de deux 3 β Hydroxy déshydrogénases et d'une 17 β Hydroxy déshydrogénase sur des ovaires normaux et pathologiques prélevés en cours d'explorations ou lors d'interventions chirurgicales réalisées à la Clinique Gynécologique de l'Hôpital Saint-André.

Nous nous proposons dans ce travail, après une synthèse des données de la littérature, de rapporter nos résultats, puis de les commenter.

II

SYNTHESE DES TRAVAUX HISTOENZYMOLOGIQUES EFFECTUES SUR L'OVAIRE DE FEMME EN ACTIVITÉ GÉNITALE EN DEHORS DE LA GROSSESSE.

Grande complexe, l'ovaire associe 3 systèmes endocriniens de morphologie et de fonction tout à fait différentes.

- *Le système folliculaire* qui élabore les œstrogénes.

- *Le système lutéinique* qui élabore de manière prévalente les gestagénes.

- *Le système interstitiel*, qui est impliqué dans la sécrétion d'œstrogénes, de gestagénes et d'androgénes.

Chaque système, en outre, évolue cycliquement, présentant tour à tour des phases de sécrétion maximale et minimale de durées variables suivant les espèces.

D'autre part, toute gestation qui s'installe rompt le cycle normal et impose à l'ovaire une activité hormonale particulière que nous n'envisagerons pas dans ce travail.

Depuis longtemps, on a cherché à identifier les cellules de l'ovaire capables d'élaborer les stéroides; mais la progression a été ralentie par l'insuffisance des techniques.

CORNER, en 1932, identifiait des lipides soudanophiles dans le corps lutéal, la thèque interne et le tissu interstitiel.

Plus tard, DEMPSEY et BASSET (1943), prouvaient que ces lipides signaient la présence de sécrétions stéroidiennes.

Mais rares sont les recherches histoenzymologiques faites avant 1958.

Les travaux réalisés par WATTENBERG, (1958), IKONEN (1961), DEANE & LOBEL (1962), FIENBERG & COHEN (1966), MOTTA (1969), ont permis de préciser la localisation de la 3 β OL D et nous rappellerons ici leurs résultats.

Tous ces auteurs prenaient des ovaires provenant de malades sans aucun troubles menstruels. Toutes étaient en période d'activité génitale.

On déterminait l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes du Pregnandiol, et la phase du cycle était estimée par les frottis vaginaux et la biopsie cyto hormonale.

La méthode utilisée pour la recherche de la localisation de la 3 β OL D était celle décrite par WATTENBERG en 1958. Elle sera détaillée plus loin, mais dès à présent, nous pouvons en donner le principe.

A/ - *PRINCIPE DE LA METHODE DE WATTENBERG.*

La 3 β OL D des stéroides catalyse une des réactions dans la synthèse des hormones stéroides non benzéniques, agissant dans l'une de ses premières étapes, peu après la formation du noyau. Elle agit, comme son nom l'indique, sur le groupe OH du C n° 3, en position β provoquant son oxydation.

La disphosphopyrydine nucléotide (D.P.N.) sert de coenzyme dans cette réaction, et comme l'établit WATTENBERG, toute réaction enzymatique dans laquelle le DPN agit comme coenzyme peut être dépistée moyennant la diaphorèse du DPN avec la réduction des sels de tétrazolium.

En présence d'un tel système enzymatique, les ions H sont extraits du substrat utilisé (DHA, Prégnénolone) et transférés au DPN et du DPNH ainsi formé ou coenzyme I réduit, passent au sel de tetrazolium par un système de transport d'ions en relation avec le DPNH ou cytochrome réductase.

WATTENBERG prouve que la méthode ne détecte pas l'activité d'un enzyme spécifique, mais celle d'une chaîne enzymatique.

Le résultat final est la réduction du tétrazolium et formation d'un produit tel qu'il forme un élément détectable. Ce produit est hautement lipossoluble et se dépose sous forme de gouttes lipidiques. Cependant, moyennant l'usage d'un nouveau sel de tétrazolium de très haute sensibilité (Nitro BT), cette lipossolubilité disparaît, et une grande partie du produit se dépose sous forme de cristaux en grappes sur la superficie des gouttes lipidiques.

B/ - LOCALISATION DE LA 3 B OL D AU NIVEAU DES DIVERS ORGANITES OVARIENS.

I - Au niveau des Follicules.

a) - FOLLICULES EN DEVELOPPEMENT.

1°/ - Cellules de la thèque interne.

Très forte activité.

DEANE (1961) montrait que l'activité de la 3 β ol D était normalement limitée aux cellules thécales, où cependant elle était faible en comparaison de celle des cellules lutéales.

Pour FIENBERG et COHEN (1966), cette activité était souvent présente.

2°/ - Cellules de la granulosa.

Faible activité.

La coloration était vue sous forme de lignes de goutelettes à la périphérie des cellules (IKONEN).

Pour FIENBERG, l'activité était nulle.

b) - FOLLICULES ATRETIQUES.

1°/ - Cellules de la thèque interne

Montrent une activité enzymatique évidente (IKONEN).

2°/ - Cellules de la granulosa.

DEANE montre qu'une activité 3 β ol D fait son apparition dans les cellules de la granulosa des follicules atrétiques.

Remarque

La variabilité de l'activité 3 β ol D dans les structures folliculaires contraste fortement avec l'activité constante du corps lutéal mature.

II - Au niveau des corps lutéaux.

L'action de la 3 β ol D du corps lutéal est intense.

Ce modèle enzymatique typique du corps lutéal, se développe régulièrement, à moins de 24 heures de la rupture du follicule.

a) - CELLULES LUTEALES DE LA GRANULOSA.

La plupart des auteurs ont trouvé une réaction remarquable au niveau de ces cellules.

IKONEN lui, trouve une activité plus légère. Cependant, dans les cellules plus vieilles, l'activité des cellules de la granulosa est haute.

b) - CELLULES LUTEALES THECALES.

Activité un peu plus faible.

La réaction diminue avec l'âge, mais la diminution était inégale dans les différents groupes de cellules. La seconde génération des corps lutéaux se colorait donc beaucoup plus faiblement, mais même là, une réaction nettement positive était toujours notée (LOBEL DEANE).

Pour FIENBERG et COHEN, l'activité 3 β ol D était soit très faible, soit absente.

Cependant cette activité diminuait en intensité dans la thèque interne des corps lutéaux, jusqu'à presque disparaître, tandis que dans les corps lutéaux les plus matures, la granulosa devenait fortement positive (FIENBERG et COHEN).

III - Au niveau des cellules interstitielles.

En 1969, MOTTA entreprit la recherche de la 3 β ol D au niveau du tissu interstitiel, à l'aide de la méthode de WATTENBERG.

Une réaction positive était trouvée avec une intensité légèrement différente suivant le moment du cycle ovarien :

- Avant ou pendant l'ovulation: réaction positive assez forte.

- Quelques jours (6 à 8) après l'ovulation : positivité très intense.

Les résultats histochimiques démontraient :

a) que les cellules interstitielles étaient très actives pendant quelques phases du cycle menstruel,

b) qu'elles ont le même enzyme transformant les stéroïdes dans les corps lutéaux, la thèque interne, et parfois la granulosa mais avec un modèle d'intensité comparable seulement à celui présent dans les cellules lutéales.

HILLIARD et SAWYER (1964), avec des données biochimiques, ont démontré que chez le lapin, le principal progestatif provient d'ovaires matures avec des corps lutéaux, aussi bien que d'ovaires dans lesquels les corps lutéaux ne sont pas présents, mais avec un tissu interstitiel profus.

On conclue de cette étude que le tissu interstitiel ovarien paraît être le lieu de la synthèse de l'hormone stéroïdienne dans les ovaires sans corps lutéaux.

Par une recherche antérieure, MOSSMAN (1963) a trouvé que "les cellules interstitielles glandulaires" sont présentes et profuses dans l'ovaire humain de la naissance à la vieillesse.

Ces observations montrent que la grande interstitielle peut être la plus importante glande de l'ovaire humain.

Parallèlement, il est intéressant de rechercher *les lipides* au niveau des organites ovariens, sur des coupes colorées au Soudan IV ou par la coloration de Schultz Lieberman.

I - Au niveau des follicules.

a) - THEQUE INTERNE.

La thèque interne du follicule en développement contenait des lipides Soudan IV et Schultz positifs.

b) - CELLULES DE LA GRANULOSA.

Les follicules en développement ne contiennent pas de lipides.

II - Au niveau des corps lutéaux.

a) - CELLULES LUTEALES DE LA GRANULOSA.

Présence plus ou moins importante.
Les réactions lipidiques deviennent progressivement positives dans la granulosa des corps lutéaux les plus matures.

b) - CELLULES LUTEALES THECALES.

La coloration Schultz positive est comparable à celle des cellules folliculaires.

Il y a donc un parallélisme entre l'intensité de l'activité 3 β OL D et l'intensité de la réaction des lipides.

La 3 β OL D n'a pas été le seul enzyme étudié au niveau de l'ovaire. C'est la raison pour laquelle il nous est apparu souhaitable de rappeler schématiquement les différentes activités enzymatiques et leurs localisations en fonction des données de la littérature.

Ces résultats sont regroupés dans deux tableaux intéressant à la fois l'ovaire humain et l'ovaire animal, soulignant, si nécessaire, que les travaux princeps en matière d'histoenzymologie sur l'ovaire ont été réalisés chez des femelles appartenant à différentes espèces animales.

ABREVIATIONS UTILISEES.

3 β OL D : 3 β Hydroxy stéroïde déshydrogénase

17 β OL D : 17 β Hydroxy stéroïde déshydrogénase

L. D. : Lactico-Déshydrogénase

S.D. : Succino-Déshydrogénase

G. 6. P. D. : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

Amylo 1-4, 1-6 trans G. : Amylo 1-4, 1-6 trans Glucosidase.

Ovaire Humain

	3 β ol D.	D.P.N diaphorase	L.D.	S.D	G.6.P.D.	Phosphatase acide	Phosphatase alcaline.	Lipides
Follicule I	(+)	++	+ (+)	(+)				
Follicule en développement								
¢ de la granulosa	(±)	(±)	+	–	(+)	–	–	–
¢ de la T.I.	++	+++	++++	+ (+)	++++	–	(+)	++
¢ de la T.E.	–	–						
Follicules atrétiques	++	+++			(+)	+		++
Corps lutéaux								
¢ lutéales granuleuses	++++	+++	+++	++	++	+++	++	±
¢ lutéales thécales	+++	++++	++++	++	++++	+++	++	++
corpus albicans	+ (+)	++ (+)	+++	(+)				
Stroma	–(Ikonen)							
¢ interstitielles	++++ (Motta)	+	++(+)	+				

	Phosphatase alcaline.	*Phosphamidase*	*Estérase carboxylique*
Follicules jeunes			
Follicules en développement			
Cellules de la T.I.	+++		+
Cellules de la T.E.	≃ 0		
Cellules de la granulosa			+
Ovocyte		+++	
Membrane pellucide			
Epith. des follicules			+
Follicules atrétiques			
Corps lutéaux			
Cellules lutéiniques	+++	+	+++
Parois vasculaires	+++		
Corps blancs			
Cellules intertitielles			++ } selon 0 } l'espèce
T. Conjonctif			
Epith. cortical			

Ovaire animal (d'après L. ARVY - 1959)

β ol D	L.D.	Diapho-rase	G.6. P.D	β Glucu-ronidase	Amylo 1 4 - 1-6 Trans G	Amylo phospho-rylase.	Peptidases	Nadi oxydase
				+++	++			
+++	++++	+++	+++	+++				+
		-						0
		+						+
					+ ou 0			
					+ ou 0		+	
++	++++	+++	+++	+++		++		+
						++	+	
	++++	+++						
+++	++++							
								++
								+++

B I O G E N E S E
DES STEROÏDES OVARIENS.

Les œstrogénes et la Progestérone ne furent reconnues comme des hormones ovariennes qu'au début des années 1930.

La production de ces hormones pendant le cycle menstruel a d'abord été établie par des dosages urinaires. Ces mesures urinaires montraient l'existence d'une excrétion biphasique d'œstrogénes.

L'excrétion urinaire d'œstrogénes :

- basse au début de la phase folliculaire
- augmente progressivement pendant la première moitié de cette phase, suivie d'une augmentation bien plus nette pendant sa deuxième moitié, atteignant un pic juste avant le milieu du cycle
- puis se produit une chute brutale.
- l'excrétion s'élève à nouveau pendant la première moitié de la phase lutéale,
- diminue progressivement à partir du 24° jour jusqu'aux règles, si la fécondation n'a pas lieu.

La production de Progestérone était étudiée par l'excrétion urinaire de son principal métabolite : le Pregnandiol.

- sa production ne commence qu'au milieu du cycle,
- augmente parallèlement au développement du corps jaune,
- se met à décroître quand ce dernier régresse.

Les premières études montraient aussi une excrétion accrue des gonadotrophines environ au milieu du cycle.

Le développement de techniques plus raffinées et plus sensibles utilisées pour la mesure des taux sanguins d'hormones stéroïdes et de gonadotrophines permet maintenant un examen chronologique de la sécrétion des diverses hormones.

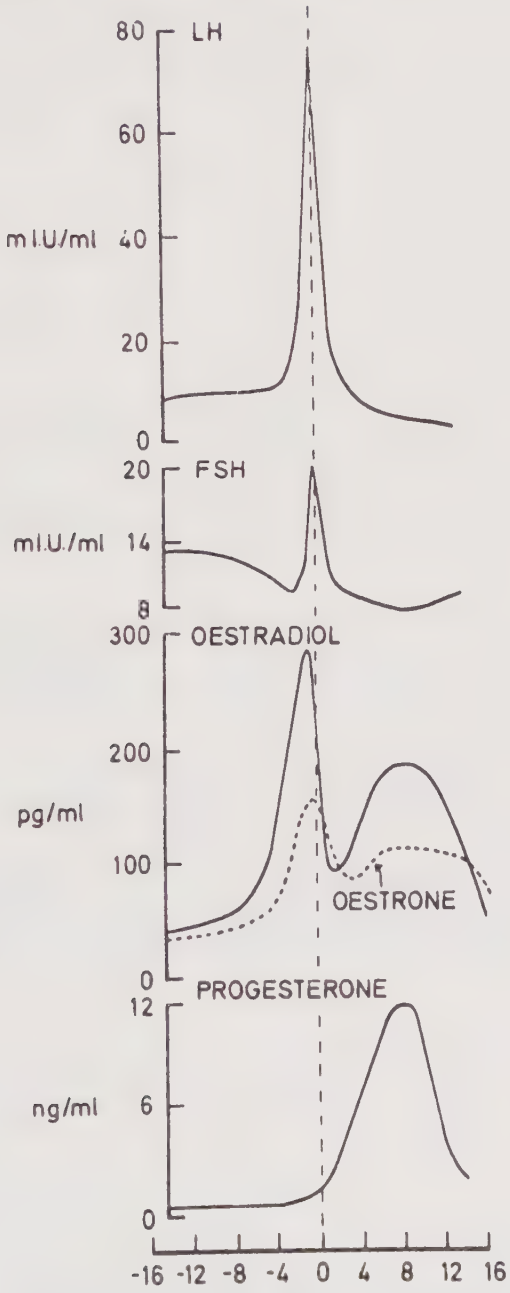
Les modifications du taux sanguin de ces hormones sont regroupées sur la figure n° 1.

Il persiste une controverse quant aux relations entre la sécrétion des différentes hormones et leur chronologie.

Ce que l'on sait sûrement, c'est que la production des œstrogénes et de la Progestérone se trouve sous la dépendance des gonadotrophines F.S.H. et L.H. dont les modifications des concentrations sanguines pendant le cycle menstruel sont également résumées sur la figure n° 1.

On ignore encore les mécanismes qui permettent aux gonadotrophines de régler la sécrétion des hormones sexuelles. Pour certains, il s'agirait d'une stimulation de la transformation du cholestérol en prégnénolone par l'hormone lutéinisante; pour d'autres, il s'agirait d'une action de cette hormone sur la synthèse du cholestérol. On a pu bloquer les effets de la L.H. sur la synthèse de la progestérone au niveau du corps jaune en utilisant la Puromycine, qui inhibe la synthèse protéique. Certaines études permettent de penser que la gonadotrophine chorionique humaine (H.C.G.) agit sur la 19 hydroxylation des androgénes au niveau du placenta. Aucun effet direct de la F.S.H. sur la biosynthèse des stéroides n'a encore été mis en évidence, car on ne dispose pas de préparations entièrement exemptes de L.H. Etant donné

FIG. 1. — Modifications des concentrations sanguines de stéroïdes ovariens et de gonadotrophines pendant le cycle menstruel.



(Le jour O est celui où survient le pic de concentration de LH.)

que les localisations des réactions qui interviennent dans la biosynthèse n'ont pas encore été déterminées, on ignore tout du mode d'action des hormones peptidiques sur les systèmes enzymatiques (rapport d'un groupe d'Experts de 1'O.M.S.).

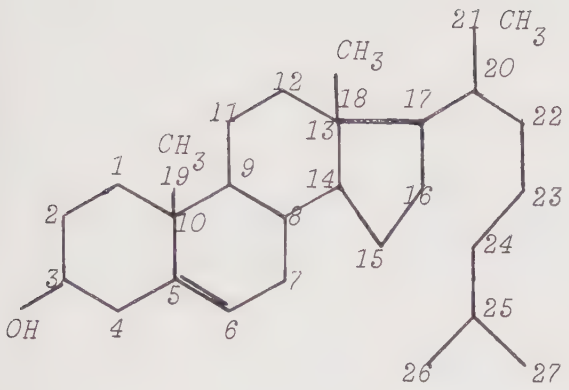
BIOSYNTHESE.

A/ - *GENERALITES.*

Le principal précurseur des hormones stéroides est le cholestérol facilement synthétisé à partir d'acétate par presque tous les tissus, et les voies de transformation du cholestérol en diverses hormones stéroides apparaissent semblables quels que soient les tissus producteurs de stéroides.

La biosynthèse des hormones stéroides est réglée par un petit nombre de types de réactions enzymatiques : déshydrogénations, hydroxylations, isomérisations, coupures de chaînes carbonées par des desmolases.

Le nom de chaque enzyme est fonction du type de réaction qu'elle catalyse, lui conférant une spécificité en fonction du carbone attaqué, de la position α ou β du substituant : ainsi la 3 β hydroxy stéroïde deshydrogénase détache un H du groupe OH situé en position 3 β au sein de la molécule stéroïdienne. De même la 17 β Hydroxy stéroïde deshydrogénase agit sur un C 17 en position β .



CHOLESTEROL

B/ - PRINCIPAUX TYPES DE REACTIONS ENZYMATIQUES.

1°/ - LES HYDROXYLASES.

Ces réactions sont des oxydations qui mettent paradoxalement en jeu un coenzyme réduit, le NADPH2, associé à de l'oxygène moléculaire.

Les hydroxylases sont habituellement fixées sur les microsomes ou sur les mitochondries. Leur action n'est pas réversible.

2°/ - LES DESMOLASES.

Elles réalisent une coupure oxydative entre deux atomes de C porteurs de fonctions oxygénées (cétone ou alcool). Leur mécanisme apparaît proche de celui

des hydroxylases (NADPH2 + O2). Les desmolases présentent les mêmes caractères que les hydroxylases associées aux microsomes ou aux mitochondries, et d'action irréversible.

3°/ - LES DESHYDROGENASES.

Elles catalysent des réactions d'oxydo-réduction réversibles alcool ↔ cétone, utilisant le NAD surtout (NADP parfois) comme coenzyme. Leur localisation est essentiellement microsomiale.

4°/ - LES ISOMERASES.

Le groupe des isomérases est représenté par un enzyme diffus dans le cytoplasme cellulaire, qui catalyse la réaction irréversible des Δ5 stéroïdes en Δ 4 stéroïdes.

C/ - SCHEMA DE LA BIOSYNTHESE DE LA PROGESTERONE.

La biogénèse de la Progestérone à partir du cholestérol fait intervenir successivement :

- la cholestérol 20-22 desmolase pour aboutir à la *Prégnénolone*,

- une 3 β hydroxy stéroïde deshédrogénase et une 5-4 isomérase qui transforment la Pregnenolone en *Progestérone*.

- une 17 α Hydroxylase qui, à partir de la Prégnenolone donnera la 17 α hydroxy Prégénolone et, à partir de la Progestérone, la 17 α hydroxy Progestérone.

La 3 β déshydrogénation comme la 17 α hydroxylation se produisent dans le réticulum endoplasmique.

Dans cette chaîne, nous nous proposons d'étudier la 3 β *hydroxy stéroïde déshydrogénase permettant le passage de la prégnénolone à la progestérone.*

- une 17-20 desmolase va agir sur la 17 hydroxy Prégnénolone qui donnera la Déhydroépiandrostérone ou D.H.A.

- une 17-20 desmolase agira de la même manière sur la 17 hydroxy Progestérone pour donner la Δ 4 Androstène Dione.

La D.H.A. donnera la Δ 4 Androstène Dione grâce à l'action d'une isomérase et d'une 3 β Hydroxy Déshydrogénase. Nous nous proposons aussi d'étudier ce dernier enzyme.

D/ - SCHEMA DE LA BIOSYNTHESE DES OESTROGENES.

C'est essentiellement la TESTOSTERONE et l'ANDROSTENE DIONE qui sont les précurseurs des OESTROGENES.

Ils résultent de l'élimination du méthyle 19 avec une 19 Hydroxylase, qui fixe l'oxygène sur le CH3 fixé sur le C 10. Ce dérivé 19 Hydroxylé est ensuite oxydé en aldéhyde.

Ce dernier perd ensuite, par un mécanisme encore mal élucidé, le C 19 sous forme de Formol ou d'acide formique et laisse un noyau A aromatisé.

La conversion des Androgènes en Œstrogénes conduit à 2 principaux Phénolstéroïdes : Œstrone (OI) ou Folliculine et 1'Œstradiol (O2).

La Testostérone conduit à 1'Œstradiol.

L'Androstène dione à 1'Œstrone.

Ces 2 hormones, dont l'Œstradiol est beaucoup plus active que l'Œstrone (10 fois+), sont en équilibre grâce à une 17 β Hydroxy stéroïde deshydrogénase qu'on trouve dans les gonades, mais aussi dans le foie. C'est ce dernier enzyme que nous avons étudié.

Le foie inactive d'autre part les Œstrogénes en les transformant en Œstriol.

ROLE DE LA 3 β HYDROXY STEROIDE DESHYDROGENASE DANS LA BIOSYNTHESE DES STEROIDES OVARIENS.

Dans le schéma de la biogénèse des stéroïdes, on voit donc que la 3 β OL D est directement concernée pour la synthèse des hormones ovariennes.

Mais si la localisation histochimique de l'enzyme est à peu près connue, il existe très peu de preuves directes concernant la localisation cellulaire précise de la formation d'œstrogénes ou de progestérone ou de leurs intermédiaires (FIENBERG et COHEN 1966).

L'activité de cet enzyme est sensée être un indicateur précis de la production des œstrogénes et de la progestérone. La distribution de l'enzyme trouvé dans l'ovaire humain est généralement la même que la distribution des sites présumés de la production des stéroïdes.

LIEUX DE PRODUCTION DES HORMONES STEROIDIENNES SUIVANT LA REPARTITION DE L'ACTIVITE DE LA 3 B OL D.

I - FOLLICULES.

La THEQUE INTERNE des follicules en développement précoces et tardifs, aussi bien que les follicules

kystiques possèdent habituellement l'activité 3 β OL D bien que cette activité ait parfois été absente.

Puisque les œstrogénes paraissent être le composant principal de la synthèse des hormones stéroïdes dans les follicules non rompus et puisque des lipides positifs à la réaction de Schultz Lieberman (coloration de mise en évidence du cholestérol et de ses esters qui se colore en bleu vert pour virer au rouge, en présence d'H_2SO_4 concentré et d'anhydride acétique). et l'activité 3 β OL D sont présents dans la thèque interne de ce type de follicule, on peut penser que l'association des lipides Schultz positifs et l'activité 3 β OL D reflètent la synthèse des œstrogénes.

L'existence d'une activité enzymatique dans la thèque interne, l'absence d'activité enzymatique au sein de la granulosa du follicule en développement, la connaissance de la sécrétion d'oestrogénes dans la phase pré-ovulatoire du cycle menstruel, viennent appuyer l'opinion que la *Thèque interne du follicule en développement est la source d'oestrogénes.*

Tous les auteurs (FIENBERG, COHEN, IKONEN, LOBEL, DEANE, ROMNEY, SCULLY, Mc KAY) sont en accord sur ce point.

Cependant STURGIS a prouvé que les follicules atrétiques produisaient une grande partie des œstrogénes. Pourtant la 3 β OL D est détectable dans les cellules de la granulosa, fait complètement en contradiction avec ce que nous venons de voir.

II - CORPS LUTEAUX.

DEANE, LOBEL, ROMNEY, SCULLY, montrent une activité marquée de la 3 β OL D dans la couche cellulaire de la granulosa du corps lutéal comparée au défaut de l'activité enzymatique de la même couche dans le follicule non rompu. Ceci suggère une synthèse active des hormones stéroïdes dans la couche cellulaire de la granulosa du corps lutéal.

Malheureusement, l'activité 3 β OL D dans le corps lutéal ne peut pas être acceptée comme preuve de la formation d'oestrogénes ou de progestérone puisqu'elle est nécessaire pour la synthèse de ces deux types d'hormones.

Cependant, à la vue du pic de l'excrétion urinaire des œstrogénes et du haut niveau de l'excrétion urinaire des métabolites progestagénes dans la phase post-folliculaire du cycle, la synthèse à la fois des œstrogénes et des progestagénes semble probable. Ceci est confirmé par RICE et SAVARD.

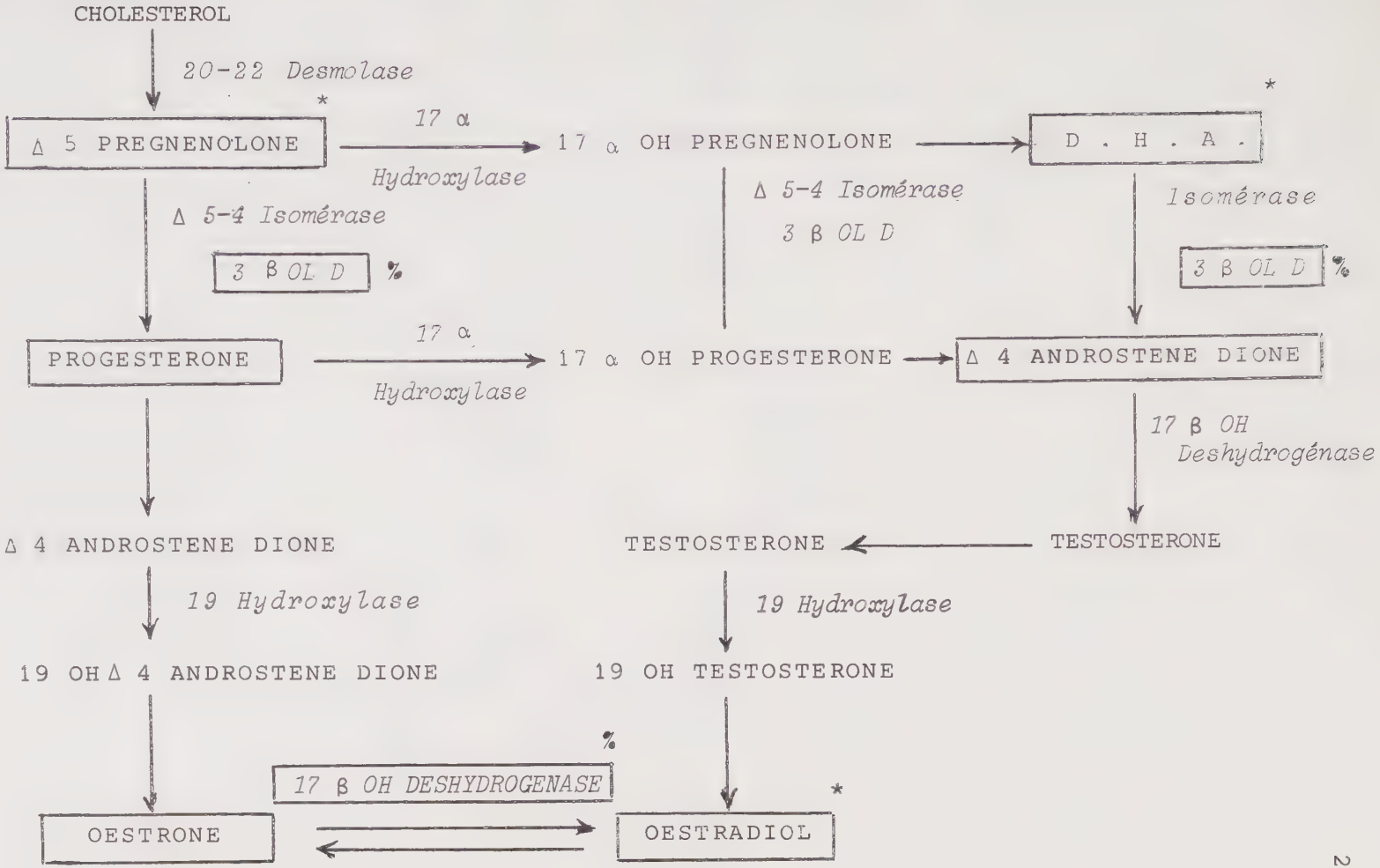
D'autre part, dans ces corps lutéaux, l'activité de la 3 β OL D était plus importante dans les ovaires prélevés entre le 16° et le 22° jour du cycle que ceux prélevés du 26° au 27° jour du cycle. Cette période de haute activité s'accorde avec les répartitions histologiques et histochimiques des sites enzymatiques localisés principalement dans les cellules lutéales granuleuses (DEANE et BERTHA). Elles sont donc la source probable des progestatifs.

III - CELLULES INTERSTITIELLES.

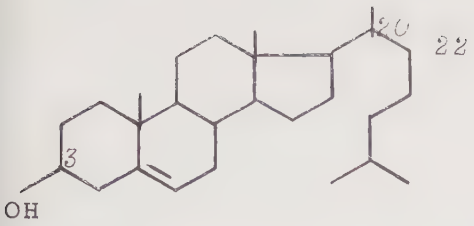
IKONEN, en 1961, disait que la fonction des cellules interstitielles de l'ovaire était mal comprise.

En fait, en 1969, MOTTA a démontré une activité importante de la 3 β OL D à ce niveau, indiquant une sécrétion d'hormones stéroïdes au même titre que la théque interne du follicule et les cellules granuleuses du corps jaune.

BIOSYNTHÈSE DES STEROIDES OVARIENS

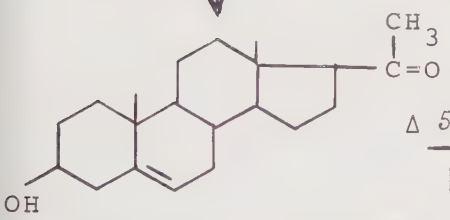


BIOSYNTHÈSE DES STÉROÏDES OVARIENS



CHOLESTEROL

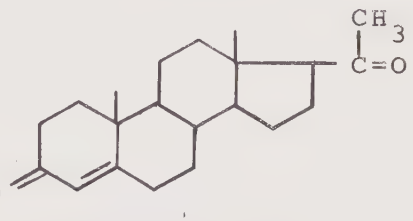
20-22 Desmolase



PREGNENOLONE *

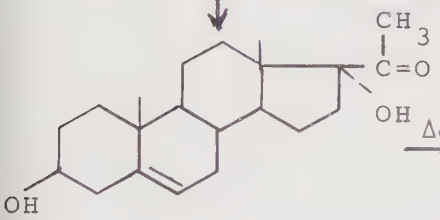
Δ 5-4 Isomérase

3 β OL D



PROGESTERONE

17 α Hydrixykase

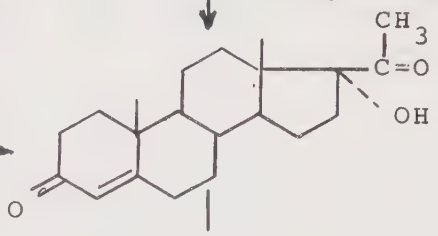


17 α OH PREGNENOLONE

Δ5-4 Isomérase

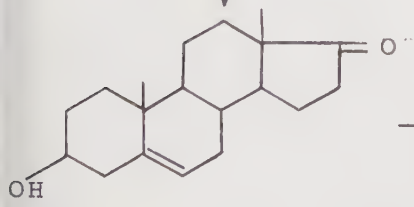
3 β OL D

17 α Hydroxylase



17 α OH PROGESTERONE

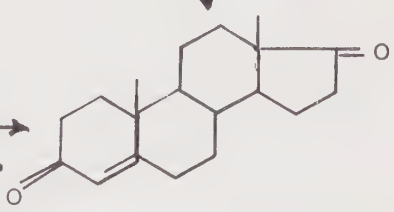
17-20 Desmolase



Isomérase

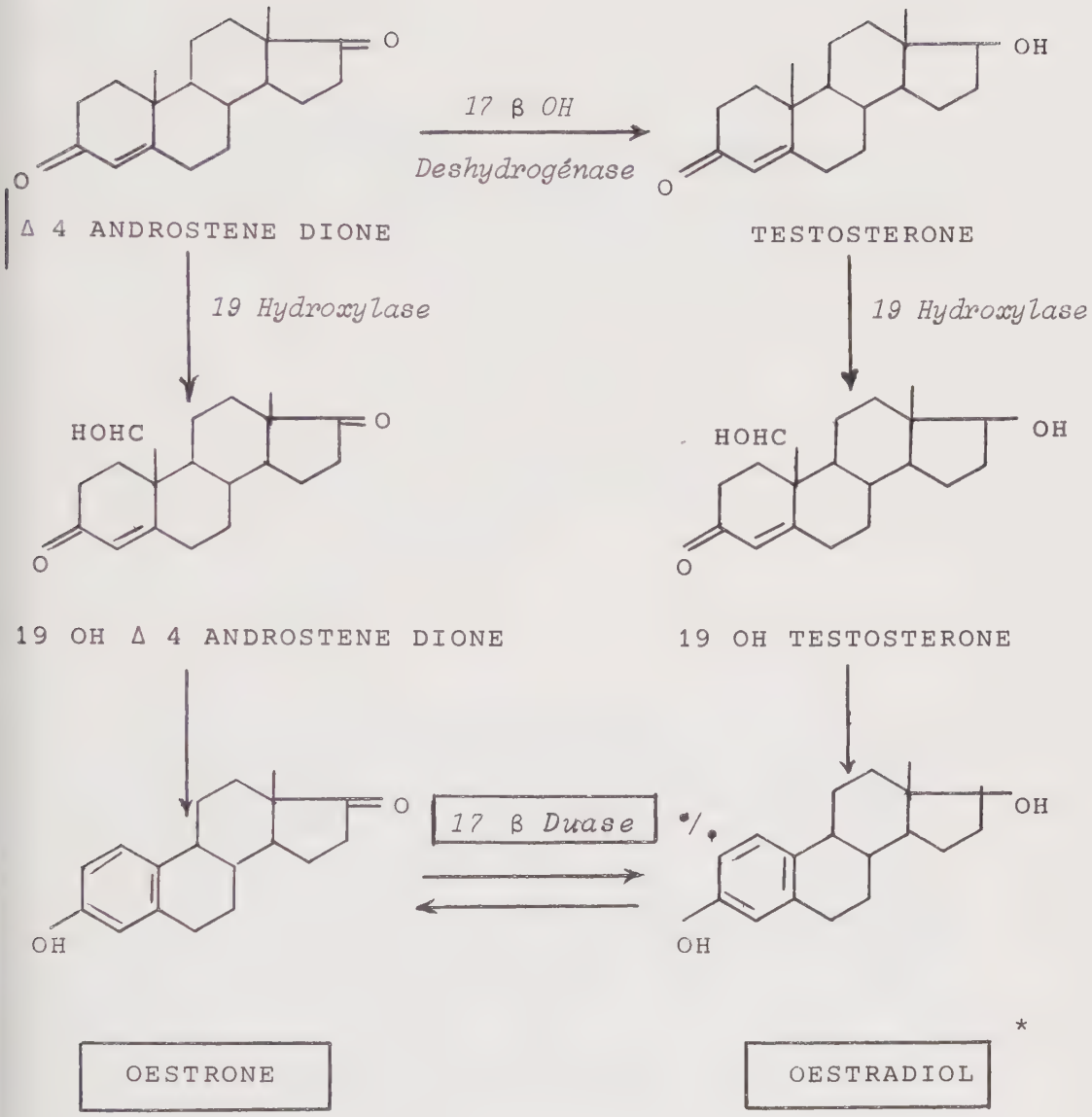
3 β OL D

17-20 Desmolase



DEHYDROEPIANDROSTERONE ou D.H.A. *

Δ 4 ANDROSTENE DIONE


17 β OH
Deshydrogénase
Δ 4 ANDROSTENE DIONE
TESTOSTERONE
19 Hydroxylase
19 Hydroxylase
HOHC
HOHC
19 OH Δ 4 ANDROSTENE DIONE
19 OH TESTOSTERONE
17 β Duase
OESTRONE
OESTRADIOL

TRAVAUX PERSONNELS SUR L'ÉTUDE DE DEUX 3 β HYDROXY STÉROÏDES DESHYDROGENASES ET D'UNE 17 β HYDROXY STÉROÏDE DESHYDROGENASE AU NIVEAU DE 25 OVAIRES.

I

METHODOLOGIE

Compte tenu des résultats expérimentaux chez l'animal, de ceux obtenus chez la femme, et du grand intérêt de ces travaux enzymatiques dans la compréhension de l'hormogénése ovarienne, nous avons entrepris l'étude enzymologique de 25 ovaires.

Des biopsies ovariennes furent pratiquées chez 25 femmes âgées de 18 à 76 ans, soit au cours d'hystérectomie, soit, et ce le plus souvent, au cours de culdoscopie.

Deux femmes seulementétaient ménopausées.

Onze d'entre elles avaient des troubles menstruels à type :

- d'aménorrhée secondaire,
- d'aménorrhée secondaire avec hirsutisme,
- de spanioménorrhée,
- de métrorragies.

Six malades présentaient un syndrome douloureux pelvien.

Trois avaient une stérilité primaire.

Deux présentaient des troubles psychiques peut-être dûs à un substratum organique.

Chaque fois que cela fut possible, on fit, afin de déterminer la phase du cycle menstruel :

- un frottis vaginal,
- une biopsie cyto hormonale,
- on pratiqua aussi des dosages hormonaux :
  . 17 Céto stéroïdes
  . Œstrogénes
  . Pregnandiol

  ce qui fut malheureusement réalisé seulement dans 4 cas.

METHODE

A/ - *PRINCIPES GENERAUX.*

On utilisa la méthode de WATTENBERG décrite en 1958 et reprise par la plupart des auteurs.

- Immédiatement après leur prélévement, les morceaux d'ovaires sont mis dans la glace pulvérisée et portés au congélateur.
- Les coupes à congélation sont pratiquées selon la méthode traditionnelle, puisque nous ne disposons pas de cryostat.
- Chaque coupe est ensuite placée sur une lame, séchée et laissée à la température ambiante pendant cinq minutes.
- Avant l'incubation, elles sont lavées dans une solution de Krebs modifiée pendant 10 minutes à 4°C, puis pendant 5 minutes à la température de la pièce.

- D'autre part, pour éviter des dépôts de gouttelettes lipidiques, on a préconisé d'extraire les lipides à l'aide de l'acétone à -18°C, pendant 30 minutes, séchées pendant 10 minutes à -18°C, puis on continue le même processus que pour les coupes où les lipides n'ont pas été extraits.
  L'extraction des lipides n'a pas été faite sur nos coupes personnelles.

B/ - PREPARATION DES REACTIFS.

Les différentes solutions utilisées sont préparées extemporanément. Seul, le liquide de Krebs modifié est conservé à la température de 0° C.

PREPARATION DES SOLUTIONS.

1°/ - Liquide de Krebs modifié.

Na Cl	0,21 M ..... 51,5 g x 0,21 = 12,285 g/1 d'eau distillée.	1.000 ml
K Cl	0,21 M ..... 74,5 g x 0,21 = 16,645 g/1 d'eau distillée, soit 0,665 g pour 40 ml.	40 ml
Mg SO4	0,21 M ..... 246 g x 0,21 = 51,660 g/1 d'eau distillée, soit 0,516 g pour 10 ml.	10 ml
Tampon phosphate	0,12 M pH = 8	360 ml
Na 2H PO4 anhydre	142 x 0,12	29,82 g/1
KH2 PO4 anhydre	136 x 0,12	28,50 g/1

MELANGER : 377,6 cc de Na2 H PO4
+ 24,4 cc de KH2 PO4
---
soit 400 cc

En prendre 360 ml.

2°/ - *Solution M/100 de déhydroépiandrostérone* dans l'acétone.

3°/ - *Solution 1,3 × M/1000 de D.P.N.* dans le liquide de Krebs modifié.

4°/ - *Solution 4 M/100 de Nicotinamide* dans l'eau distillée.

5°/ - *Solution de Chlorure de Néotétrazolium à 6 mg/ml.*

C/ - COMPOSITION DU MILIEU D'INCUBATION.

0,5 ml de solution de Déhydroépiandrostérone

7,5 ml de solution de D.P.N.

1 ml de solution de Nicotinamide

1 ml de solution de chlorure de Néotétrazolium.

D/ - DUREE D'INCUBATION.

On immerge les coupes dans le mélange réactif, contenant le substrat choisi et incubé à 37° C au pH 7,4, *pendant 2 heures.*

E/ - FIN DE LA MANIPULATION.

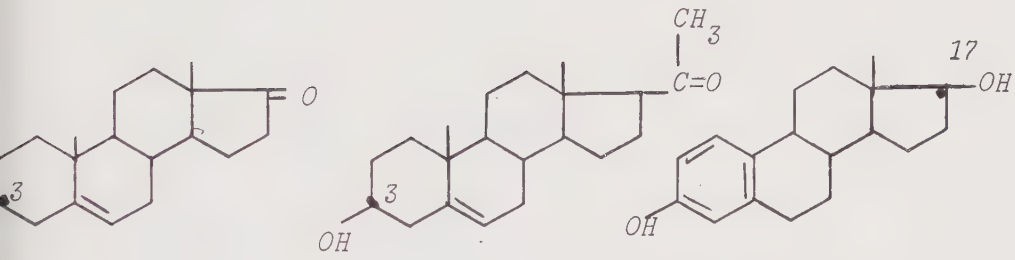
A la fin de la réaction, les coupes sont lavées 5 minutes dans la solution de Krebs modifiée et fixées 10 minutes dans le Formol neutre à 10 %.

Elles sont ensuite montées entre lamelle, à l'aide d'aquamount.

SUBSTRATS.

Trois types de substrat furent ajoutés au mélange réactif :

- Déhydroépiandrotérone
- Δ 5 Prégnénolone
- Œstradiol.



D H A Δ 5 Pregnenolone. oestradiol

Comme on le voit, les substrats utilisés offrent un groupement OH en position β sur le C n° 3 du cycle A et sur le C n° 17, qui sont ceux que l'on croit être oxydés par l'action de la 3 β OL D et de la 17 β OL D et transformés en un groupe cétonique. Ces enzymes sont donc capables d'oxyder les Δ 5 3 β Hydroxy stéroïdes en les transformant en Δ 5 3 β céto stéroïdes et les 17 β Hydroxy stéroïdes en les transformant en 17 Céto stéroïdes, réactions qui, on le pense, interviennent non seulement au niveau de l'ovaire, mais aussi dans la glande surrénale, le testicule et le placenta.

EN RESUME

Cinq lames étaient préparées :

- une servait à la recherche des lipides par la coloration au noir soudan.
- une servait de lame de contrôle, plongée dans le mélange réactif sans substrat.
- une lame était plongée dans le mélange réactif avec l'œstradiol pris comme substrat.
- une autre dans le mélange réactif avec la déhydro épiandrostérone comme substrat.
- une autre dans le mélange réactif avec la Δ 5 Prégnénolone comme substrat.
- En outre, un fragment était fixé dans le formol pour, après inclusion sous paraffine, permettre une coloration classique à l'H.E.S.

II

O B S E R V A T I O N S

CAS NUMERO 1 : Mademoiselle Dominique B ....., 18 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION

- Aménorrhée secondaire de 2 mois
- Syndrome douloureux pulvien.
- Suspicion de syndrome de Stein-Leventhal.

2°/ - ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES

- Premières règles à 16 ans
- Cycles irréguliers
- Rien à signaler par ailleurs.

3°/ - EXAMEN

- Rien à signaler.

4°/ - FROTTIS VAGINAUX.

- Index de maturation : 0/90/10

5°/ - BIOPSIE CYTO-HORMONALE.

- Forte imprégnation oestro-progestative.

6°/ - DOSAGES HORMONAUX.

- Œstrogénes : 59 γ/24 heures
- 17 céto stéroïdes = 5,5 mg/24 heures
- 17 hydroxy stéroïdes = 4 mg/24 heures
- Pg = 1,8 mg/24 heures.

7°/ - CULDOSCOPIE

Col et vagin hypotrophiques
Trompes intactes
Petit ovaire gauche ne présentant pas de traces d'ovulation.
Ovaire droit, de dimension normale avec un corps jaune récent.

8°/ - BIOPSIE OVARIENNE

Albuginée épaissie, fibreuse, surmontant un stroma cortical riche en ovocytes primordiaux. Le stroma profond est caractérisé par une hyperplasie thécale, et la présence de quelques corps jaunes cicatriciels, ainsi que celle d'un kyste lutéinique.

9°/ - ENZYMOLOGIE

Lipides : nombreux amas lipidiques au niveau des corps jaunes, et dans le stroma profond.

dans le stroma cortical, il existe au niveau des zones d'hyperplasie thécale une richesse en lipides notable.

Déhydroépiandrostérone (D.H.A.) = +
Prégnénolone = 0
Œstradiol = 0

CAS NUMERO 2 : Madame G ....., 21 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION

- Spanioménorrhée
- Aménorrhée transitoire, de 4 mois

Suspicion de syndrome de **Stein-Leventhal.**

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES

- Premières règles à 13 ans
- A 15 ans, aménorrhée de 3 mois disparaissant spontanément.
- A 19 ans, en un an, 3 cycles
- Nullipare
- R.A.S. par ailleurs

3°/ - EXAMEN.

- R.A.S.

4°/ - FROTTIS VAGINAUX.

Index de maturation : 0/60/40

5°/ - BIOPSIE CYTO-HORMONALE.

Non faite.

6°/ - DOSAGES.

- Œstrogénes:7 γ/24 heures
- Pg : 0,07 mg/24 heures

7°/ - CULDOSCOPIE

Extériorisation successive de 2 gros ovaires steiniens du volume d'un œuf.
Résection cunéiforme et biopsie bilatérale.

8°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

Ovaire droit : fragment d'ovaire caractérisé par un épaississement fibreux de l'albuginée, sans qu'il y ait cependant véritable sclérose.

Le stroma sous jacent est dense avec de nombreux corps blancs, et des kystes folliculaires.

Il existe également, une réserve ovigène sous la forme de follicules primordiaux.

Ovaire gauche : aspect identique au précédent, avec épaississement peut-être un peu plus marqué de l'albuginée.

Corps blancs, kystes lutéiniques.

Réserve ovigène discrète.

9°/ - ENZYMOLOGIE

Ovaire droit :

- Lipides : la coloration noir soudan montre une faible affinité des lipides pour le colorant.
- D.H.A. : + de façon uniforme sur toute la préparation.
- Prégnénolone : -
- Oestradiol : ± très faible.

Ovaire gauche :

- Lipides : ils ne sont que partiellement démasqués.
- D.H.A. : + autour des kystes lutéiniques.
- Prégnénolone : -
- Oestradiol : ± très faible

CAS NUMERO 3 : Madame G ....., 51 ans,
ménopausée depuis un an.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Douleur dans la région para ombilicale gauche à type de torsion.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO GYNECOLOGIQUES.

- R.A.S.
- Nullipare.

3°/ - EXAMEN : R.A.S.

4°/ - FROTTIS VAGINAUX : non faits.

5°/ - B.C.H. : non faite.

6°/ - CULDOSCOPIE.

Trompes saines
Ovaires scléreux

7°/ - BIOPSIE DE L'OVAIRE GAUCHE.

Ovaires avec plages scléreuses.
Pas d'évolution folliculaire vers la maturation.
Atrésie, et reste d'un ancien corps jaune (corps lipoïde).

Anatomo-pathologie : petit fragment d'ovaire avec épaississement fibreux de l'albuginée qui surmonte un stroma très dense, assez fibreux, parcouru par quelques artérioles.

8°/ - ENZYMOLOGIE.

Lipides : sur certaines préparations, présence de granules, lipidiques, dans les cellules du stroma, et abondance de lipides dans les cellules correspondant à l'ancien corps jaune.

D.H.A. : ±
Prégnénolone : ±
Œstradiol : ±

CAS NUMERO 4 : Madame H ....., 76 ans,
ménopausée depuis 16 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- douleur inguinale droite, majorée par l'effort et la fatigue.
- pertes jaunâtres très abondantes, parfois striées de sang.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO GYNECOLOGIQUES.

Ménopause à 50 ans
Deux enfants
R.A.S. par ailleurs.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - FROTTIS VAGINAL.

Index de maturation : 95/5/0.

5°/ - PAPANICOLAOU.

Frottis type IV.

6°/ - BIOPSIE DES OVAIRES.

Le stroma ovarien pour les deux ovaires, est réduit à une simple lame corticale avec stroma dense, logeant quelques kystes, tantôt folliculaires, tantôt entéroïdes. On note en outre la présence de multiples corps jaunes à différents stades de leur évolution.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit* :
  - Lipides : +
  - D.H.A. : ± ; en bordure des kystes +++
  - Prégnénolone : ±
  - Œstradiol : +
- *Ovaire gauche* :
  - Lipides : ±
  - D.H.A. : ±
  - Prégnénolone : +
  - Œstradiol : -

CAS NUMERO 5 : Madame U ....., 47 ans,
non ménopausée.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Douleurs pelviennes pré et post menstruelles.
- Dyspareunie.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO GYNECOLOGIQUES.

- Cycles courts : 22 à 26 jours
- Dysménorrhée
- Deux enfants
- R.A.S. par ailleurs.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal associé au palper abdominal :
Utérus légèrement augmenté devolume, douloureux à la mobilisation.
A la jonction du cul de sac postérieur et du cul de sac latéral existe, une masse douloureuse et mobile.

4°/ - FROTTIS VAGINAL.

Index de maturation : 2/45/53.

5°/ - PAPANICOLAOU.

Frottis type II.

6°/ - B.C.H.

Faite au 18° jour du cycle.
Muqueuse en phase sécrétoire folliculo-lutéinique, avec lésions inflammatoires chroniques.

7°/ - COELIOSCOPIE.

Volumineux kyste folliculaire de l'ovaire gauche.
Le reste de l'appareil génital est sain.

8°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

Histologie : paroi de kyste lutéinique.

9°/ - ENZYMOLOGIE.

Lipides : +
D.H.A. : ++ en bordure de la paroi du kyste lutéinique.
Prégnénolone : ±
Œstradiol : + au niveau de la paroi du kyste.

CAS NUMERO 6 : Madame E ....., 19 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Deux accouchements prématurés à 7 mois et 7 mois 1/2, d'enfants vivants, qui meurent dans les heures suivant la naissance.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO GYNECOLOGIQUES.

- Cycles réguliers
- Deux accouchements prématurés
- Pas d'enfants.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - B.C.H.

Rétention placentaire.

5°/ - CULDOSCOPIE.

Ovaires normaux, avec présence de corps jaunes.
On découvre une béance isthmique.

6°/ - BIOPSIE DE L'OVAIRE DROIT.

Ovaire congestif avec des corps jaunes, des kystes lutéiniques à paroi gaudronneuse.
Réserve ovigène importante.

7°/ - BIOPSIE DE L'OVAIRE GAUCHE.

Aspects identiques à ceux de 1'ovaire gauche.

8°/ - ENZIMOLOGIE.

Ovaire droit :

- Lipides : très important démasquage de lipides aussi bien dans le stroma des kystes que dans les corps jaunes.
- D.H.A. : ++
- Prégnénolone : ++
- Œstradiol : +

Ovaire gauche :

- Lipides : riches autour des kystes.
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : +
- Œstradiol : ±

CAS NUMERO 7 : Madame S ....., 33 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Dysménorrhée accentuée au premier jour des règles
- Leucorrhée abondante.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles réguliers de 30 jours
- Cinq enfants.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal : cul de sac droit électivement douloureux.

4°/ - PAPANICOLAOU.

Frottis classe II.

5°/ - LAPAROTOMIE.

Ovaire droit:corps jaune intra ovarien.

6°/ - BIOPSIE OVARIENNE

- *Ovaire droit :*
  Petit follicule kystique.
  Un vestige de corpus albicans
  Réserve ovigène pauvre
  Petit épaississement fibreux au niveau de la corticale.
- *Ovaire gauche :*
  Vestige de corpus albicans
  Présence de cellules lipoïdiques dans le stroma gonadal.
  Réserve ovigène pauvre.
- *Conclusions :*
  Aspect fonctionnel.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Lipides : +++ au niveau du corps jaune
  - D.H.A. : ++ en petits ilôts dans le stroma ovarien.
  - Prégnénolone : ++ sous forme de nappes sans topographie précise.
  - Œstradiol : +
- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : 0
  - D.H.A. : + sous forme de fines granulations, au niveau de certains territoires, sans limite précise et au voisinage de quelques axes vasculaires.
  - Prégnénolone : + en topographie régulière en bande.
  - Œstradiol : + diffus.

CAS NUMERO 8 : Madame G ....., 36 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

- Aménorrhée du post-partum de 6 mois.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles réguliers de 30 jours
- 11 enfants.

3°/ - EXAMEN.

Spéculum : présence de glaire cervicale.
Toucher vaginal : culs de sac souples et libres.

4°/ - B.C.H.

- Absence d'imprégnation progestéronique
- Stade folliculinique.

5°/ - BIOPSIE DES OVAIRES.

- Ovaires sans corps jaunes
- Nombreux reliquats vasculaires
- Follicules kystiques.

6°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit* :

- Lipides : + sous forme de petits ilôts isolés dans le stroma.
- D.H.A. : + au niveau de ces mêmes ilôts noir soudan positif.
- Prégnénolone : + au niveau d'un follicule atrétique.
- Œstradiol : + activité dissociée au niveau de la paroi d'un follicule atrétique.

- *Ovaire gauche* :

- Lipides : + répartis dans quelques territoires.
- D.H.A. : ± de manière diffuse. Quelques territoires présentent une activité accrue. Petite activité au niveau de la paroi d'un follicule kystique.
- Prégnénolone : ±
- Œstradiol : ++ diffus.

CAS NUMERO 9 : Madame M ....., 42 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

- Recherche d'un substratum organique à des troubles psychiques.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Non ménopausée
- 5 fausses couches
- 3 enfants.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - CULDOSCOPIE.

Ovaires normaux.

5°/ - B.C.H.

- Faite au 21° jour du cycle
- Quelques follicules primordiaux
- Follicules en développement
- Corps jaunes.

6°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : ++
- D.H.A. : ++
- Prégnénolone : ±
- Œstradiol : +

CAS NUMERO 10 - Madame M ....., 47 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Métrorragies abondantes après un retard de règles de 11 jours avec réaction de grossesse négative.
- Douleur dans la fosse iliaque droite avec irradiations vers le membre inférieur.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles irréguliers
- Dysménorrhée
- 8 enfants.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal combiné au palper abdominal :
Cul de sac latéral droit semblant libre, mais douleur intense au toucher.

4°/ - HYSTEROGRAPHIE.

- Bonne perméabilité tubaire avec passages péritonéaux.
- Hyperplasie de l'endomètre.

5°/ - B.C.H.

- Faite au 43° jour du cycle.
- Anomalie de maturation.
- Aspect de stade folliculinique persistant.

6°/ - CULDOSCOPIE.

Ovaire gauche scléreux et petit.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : +
- D.H.A. : ±
- Prégnénolone : -
- Œstradiol : +

CAS N° 11 : Madame B ....., 24 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

- Stérilité primaire de 6 ans.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO GYNECOLOGIQUES.

- Cycles de 30 jours
- Dysménorrhée le premier jour.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - HYSTEROSALPINGOGRAPHIE.

Pas d'image pathologique.

5°/ - CULDOSCOPIE.

Ovaires fonctionnels
Trompes perméables.

6°/ - B.C.H.

- Date non précisée.
- Stade folliculinique avec hyperfolliculinie.

7°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

- Ovaires portant des follicules murs et ayant ovulé.
- Beaucoup de follicules atrétiques.

8°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : +
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : ±
- Œstradiol : ±

CAS NUMERO 12 : Madame C ....., 47 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Polyménorrhée avec dernières règles ayant duré 1 mois
- Douleurs intenses au niveau de la fosse iliaque droite à type de brûlures, sans irradiation, pendant les 8 jours précédant les règles.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Depuis un an : cycles très irréguliers.
- Douleurs de plus en plus intenses dans la F.I.D.
- Syndrome prémenstruel important
- Deux enfants.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal : dans le cul de sac gauche, on sent une tumeur ronde du volume d'une noix de coco, douloureuse à sa partie supérieure.

4°/ - B.C.H.

Pièce d'exérèse :

Utérus myomateux et fibreux avec de très rares glandes, tantôt atrophiques, tantôt kystiques, caractérisant un endomètre de type atrophique.

5°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

- Albuginée mince et stroma très dense.
- En superficie, formations glandulaires de type endométrial, sans anomalies cytologiques.
- Stroma profond riche en vaisseaux, avec des cicatrices de corps jaunes.
- Volumineux kyste lutéinique.

6°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : ++
- D.H.A. : +++
- Prégnénolone : +
- Œstradiol : ++

CAS NUMERO 13 : Madame M ....., 38 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

- Douleurs pelviennes d'apparition récente à type de pesanteur.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles irréguliers
- Dysménorrhée prémenstruelle, s'arrêtant le premier jour des règles.
- En 1958 : résection du 1/4 de l'ovaire droit volumineux et kystique.
- Ovaire gauche petit
- Pas d'enfant.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - PIECE D'EXERESE.

Endométriose au niveau de la corne utérine.

5°/ - BIOPSIE OVARIENNE

- Ovaire droit :

Fragment caractérisé par l'existence de plusieurs kystes folliculaires au sein d'un stroma gonadal sans involution fibreuse et possédant une réserve ovigène correcte.

On ne met pas en évidence d'épaississement fibreux de la région corticale.

- Ovaire gauche :

Au sein d'un stroma gonadal parsemé de cellules lipoïdes et de suffusions hématiques, on met en évidence de rares follicules primordiaux voisinant avec un kyste d'invagination et une paroi de kyste folliculaire.

6°/ - ENZYMOLOGIE.

- Ovaire droit :

- Lipides : ++
- D.H.A. : +++ diffus
- Prégnénolone : ++ diffus
- Œstradiol : ++ diffus en périphérie du kyste folliculaire.

- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : +++
  - D.H.A. : ++ de manière diffuse
  - Prégnénolone : +
  - Œstradiol : ++ de manière diffuse.

CAS NUMERO 14 : Madame L ....., 34 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Stérilité primaire de 3 ans.

2°/ - ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES.

- Depuis un an, alternance de cycles longs et de cycles courts.
- Syndrome pré menstruel.
- Courbe de température monophasique.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - B.C.H.

- Date non précisée.
- Muqueuse atrophique.

5°/ - CULDOSCOPIE.

- Utérus de volume normal.
- Trompes libres
- Ovaires de volume normal mais d'aspect cérébriforme au repos.

6°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

- *Ovaire droit :*
  - Stroma ovarien assez fibreux
  - Corps progestatif ancien en voie d'organisation fibreuse
  - Plusieurs corpora albicantia.

- Pas de kyste folliculaire.
- Très peu de follicules primordiaux.

- *Ovaire gauche :*
  - Aspects identiques à ceux de l'ovaire droit.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Lipides : ++
  - D.H.A. : ++ de manière diffuse
  - Prégnénolone : ++ en périphérie des axes vasculaires.
  - Œstradiol : + dans quelques territoires.

- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : ++
  - D.H.A. : ±
  - Prégnénolone : ++ au voisinage des vaisseaux et du corpus albicans lui-même
  - Œstradiol : ++ avec une majoration en périphérie des axes vasculaires.

CAS NUMERO 15 : Madame F ....., 25 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Spanioménorrhée
- Obésité
- Hirsutisme.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles irréguliers depuis 1963, date de la première grossesse.
- 4 enfants. Grossesses normales.

3°/ - EXAMEN.

- *Général :* malade obèse
  voix rauque
  pilosité très augmentée sur la face.
- *Gynécologique :* pilosité augmentée sur la ligne blanche.
  vulve normale.
- *Toucher vaginal :* pas d'ovaires palpables.

4°/ - DOSAGES.

17 céto-stéroïdes : 7,5 mg/24 heures
Œstrogénes = 48 γ/24 heures
Pg = 1,25 mg/24 heures

5°/ - CULDOSCOPIE.

- Les ovaires ont un aspect normal
- De nombreux follicules visibles sous une corticale peu épaisse.
- Dimensions normales
- A la section, pas de formation tumorale intra-parenchymateuse.

6°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

- *Ovaire droit :*
  - Notable épaississement de l'albuginée qui surmonte un stroma dense sans hyperplasie lutéale.
  - Plusieurs kystes lutéiniques volumineux à contours plissés.
  - Quelques ilôts de dégénerescence fibrinoïde.
  - Quelques corps jaunes cicatriciels.
  - Un follicule.
- *Ovaire gauche :*
  - Aspect identique
  - Plus grande richesse en follicules et en ovocytes.
  - Quelques plages de cellules lutéiniques.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Lipides : ±
  - D.H.A. : ±
  - Prégnénolone : ±
  - Œstradiol : ±
- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : 0
  - D.H.A. : ±
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : 0

CAS NUMERO 16 - Madame U ....., 25 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Dysménorrhée avec coliques utérines intenses.
- Hyperthermie } au cours des dernières règles
- Hyperménorrhée }

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles réguliers
- Depuis 3 ans, date de l'avant-dernier accouchement, apparition d'un syndrome douloureux pelvien à prédominance droite, pendant toute la période des règles et également ressentie durant tout le cycle mais alors de moindre intensité.
- 4 enfants.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal : douleur à la mobilisation de l'utérus, prédominance à droite.

4°/ - B.C.H.

- Faite le 13° jour du cycle
- Phase proliférative.

5°/ - COELIOSCOPIE.

- Utérus et annexes normales.
- Ovaires fonctionnels.
- Ovaire droit gros.
- Perforation superficielle de la base du ligament large droit.

6°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

- Le fragment d'ovaire examiné est caractérisé par l'existence d'un petit kyste folliculaire au sein d'un stroma gonadal sans tendance involutive fibreuse, présentant des cicatrices de follicules atrétiques et de fréquentes cellules lipoïdiques.
- Absence d'involution fibreuse.
- Ovaire paraissant fonctionnel.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : +
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : +
- Œstradiol : + au voisinage des axes vasculaires.

CAS NUMERO 17 : Madame S ....., 50 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Métrorragies depuis un an.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO GYNECOLOGIQUES.

- Cycles réguliers
- Non ménopausée
- Deux enfants.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal combiné au palper abdominal :
Utérus fibromateux.

4°/ - HISTOLOGIE.

- Petit épaississement fibreux de la corticale
- Nombreux vestiges de corpus albicans
- Quelques follicules atrétiques
- Ovaires de type pré-ménopausique.

5°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Lipides : +++
  - D.H.A. : 0
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : +
- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : + Activité très modérée au voisinage d'un follicule atrétique.
  - D.H.A. : ±
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : 0

CAS NUMERO 18 : Madame O ……, 25 ans.

1°/ - MOTIFS D'HOSPITALISATION.

- Stérilité primaire de 4 ans
- Cycles irréguliers.

2°/ - ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES.

- Premières règles à 12 ans.
- R.A.S. par ailleurs.

3°/ - EXAMEN.

R.A.S.

4°/ - HISTOLOGIE.

- *Ovaire droit* :
  - Présente un petit épaississement fibreux cortical.
  - Forte réserve ovigène
  - Présence de corpus albicans
  - Quelques plages de cellules lipoidiques
  - Paroi kystique lutéinisée.

5°/ - ENZYMOLOGIE

- *Ovaire droit* :
  - Lipides : très faiblement positifs.
  - D.H.A. : 0
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : ++ en bandes.

CAS NUMERO 19 : Mademoiselle L ....., 20 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

- Aménorrhée secondaire de 18 mois.

2°/ - ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES.

- Premières règles à 11 ans
- 2 périodes d'aménorrhée à 12 et 15 ans, disparaissant spontanément.
- Cycles irréguliers, allongés.
- Dysménorrhée
- Syndrome prémenstruel
- Bouffées de chaleur depuis 18 mois.

3°/ - EXAMEN.

- Seins de volume normal
- Appareil génital externe normal.

Toucher vaginal : utérus petit, difficile à percevoir au palper bi-manuel. Ovaires non perçus.

4°/ - CULDOSCOPIE.

- Ovaires identiques à droite et à gauche, de volume normal.
- Surface semée de follicules sous-corticaux.
- Il s'agit d'ovaires au repos, paraissant parfaitement stimulables.

5°/ - DOSAGES HORMONAUX.

- 17 cétostéroïdes	: 5,10	mg/24 h.	N = 6	à 9
- Androstérone	: 1,70	mg/24 h.	N = 1,5	à 3
- Etiocholanolone	: 1,75	mg/24 h.	N = 2	à 3,5
- D.H.A.	: 0,20	mg/24 h.	N = 0,25	à 1,20
- Dérivés 11 oxygénés	: 1,45	mg/24 h.	N = 0,5	à 2
- Prégnandiol	: 0,75	mg/24 h.	N = 2	à 5
- Œstrogènes	: 21	µg/24 h.	N = 20	à 40
- F.S.H.	< 5	US	N = 15	à 30 US

6°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

- *Ovaire droit :*
  - Albuginée dense mais relativement peu épaisse.
  - Stroma remanié par de l'œdème et une lutéinisation diffuse.
  - Nombreux kystes lutéiniques plissés.
  - 3 follicules par champ.
- *Ovaire gauche :*
  - Idem ovaire droit.

7°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Lipides : 0
  - D.H.A. : 0
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : Faiblement positif.
- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : ±
  - D.H.A. : 0
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : + de manière diffuse. Pas de topographie particulièrement précise.

CAS NUMERO 20 : Madame R ....., 42 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Hystérectomie pour fibrome chez une femme non ménopausée, sans antécédent particulier.

2°/ - HISTOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Volumineux corps jaune au sein d'un stroma gonadal. Région riche en vaisseaux aux parois hyalinisées et renfermant quelques follicules involutifs et atrétiques.
- *Ovaire gauche :*
  - Un follicule kystique hémorragique.
  - Un kyste lutéal.

3°/ - ENZYMOLOGIE.

- *Ovaire droit :*
  - Lipides : ±
  - D.H.A. : + assez localisée sous forme de plages limitées.
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : ±
- *Ovaire gauche :*
  - Lipides : 0
  - D.H.A. : très faiblement positif
  - Prégnénolone : 0
  - Œstradiol : 0

CAS NUMERO 21 : Madame N ....., 25 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Réimplantation tubaire bilatérale après ligature des trompes il y a deux ans.

2°/ - ANTECEDENTS ET EXAMEN.

R.A.S.

3°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

Petit fragment caractérisé par un stroma gonadal présentant quelques follicules primordiaux, un follicule en régression et un fragment de paroi du corps jaune en involution.

4°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : +++ au niveau de la paroi du corps jaune involutif.
- D.H.A. : ++ de manière diffuse avec quelques territoires plus nettement marqués, sans topographie précise.
- Prégnénolone : + sous forme de petits territoires sans topographie précise.
- Œstradiol : + diffus.

CAS NUMERO 22 : Madame L ....., 38 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Hystérectomie pour fibrome chez une femme non ménopausée, sans antécédent particulier.

2°/ - HISTOLOGIE.

- *Ovaire droit* :
  - Important fragment caractérisé par un stroma gonadal renfermant des plages de cellules lipoïdes, des vestiges de corps jaune, un follicule en régression, un follicule de De Graff.
  - Plusieurs follicules kystiques.
  - Aspect fonctionnel.
- *Ovaire gauche* :
  - 4 follicules kystiques
  - Un follicule présentant une lutéinisation très nette de sa paroi avec contenu hématique.

- Plusieurs vestiges de corpus albicans
- Un follicule atrétique.
- Pas d'involution fibreuse du stroma.

3°/ - ENZYMOLOGIE.

- Ovaire droit :

- Lipides : faiblement positif
- D.H.A. : 0
- Prégnénolone : 0
- Œstradiol : ++ au niveau des follicules kystiques et au niveau d'une plage de cellules interstitielles.

- Ovaire gauche :

- Lipides : très faiblement positifs.
- D.H.A. : 0
- Prégnénolone : 0
- Œstradiol : ±

CAS NUMERO 23 : Madame M ....., 50 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Hystérectomie pour fibrome chez une femme non ménopausée sans antécédent particulier.

2°/ - HISTOLOGIE.

Présence de plusieurs corpus albicans dans un stroma gonadal présentant quelques plages de cellules lipoïdiques riches en vaisseaux à paroi hyalinisée et au niveau duquel on note une paroi kystique à cellules lutéinisées.

Pas d'altération majeure du stroma gonadal.

3°/ - ENZYMOLOGIE.

- Lipides : ++ au niveau du stroma, soit sous forme de nappes denses, soit sous forme diffuse.

- D.H.A. : ++ en périphérie des parois vasculaires, au niveau de la paroi lutéinisée et au niveau du stroma de manière diffuse.
- Prégnénolone : ++ soit de manière diffuse, non systématisée, soit sous forme de petits amas plus denses. Quelques traces sont observées au niveau du corpus albicans.
- Œstradiol : + sous forme de nappes.

CAS NUMERO 24 : Madame G ....., 27 ans.

1°/ - MOTIF D'HOSPITALISATION.

Stérilité secondaire de un an.

2°/ - ANTECEDENTS OBSTETRICO-GYNECOLOGIQUES.

- Cycles réguliers
- Depuis 1964, date du premier accouchement : douleurs pelviennes continues, cycles irréguliers et dysménorrhée.
- Deux enfants.

3°/ - EXAMEN.

Toucher vaginal : légère douleur du cul de sac latéral gauche.

4°/ - CULDOSCOPIE.

Trompes et ovaires normaux.

5°/ - BIOPSIE OVARIENNE.

On ne peut pas mettre en évidence de paroi kystique, sur les différents fragments d'ovaire examinés.

6°/ - ENZYMOLOGIE.

- Ovaire gauche :

- Lipides : ++
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : ±
- Œstradiol : +

	Clinique + B.C.H.	*Histologie Ovarienne*	*Enzymologie*			
			Lipides.	*D.H.A.*	*O*	*P*
Cas n° 1 18 ans *	Aménorrhée II de 2 mois. Suspicion de S.L. B.C.H. : bonne imprégnation oestro-P. Culdoscopie : C.J. récents.	Albuginée épaissie, fibreuse. Hyperlasie thécale du stoma cicatriciel. Quelques C.J. cicatriciels Kyste lutéinique.	++ en nv des C.J. et des zones d'hyperplasie thécale.	+	-	-
Cas n° 2 21 ans *	Spanioménorrhée Suspicion de S.L. Culdoscopie : ovaires stéiniens.	Au niveau des 2 ovaires : épaississement fibreux de l'albuginée. Nombreux corps blancs. Kystes folliculaires. Folliculesprimordiaux	O.D. ±	+	± très faible	-
			O.G. +	+	± très faible	-
Cas n° 3 51 ans	Douleur inguinale gauche. Ménopausée depuis un an.	Plages scléreuses. Pas d'évolution folliculaire vers la maturation. Reste d'un ancien C.J.	++ en nv de l'ancien C.J.	±	±	±
Cas n° 4 76 ans	Néo du col.	Le stroma est réduit à une simple lame corticale. Stroma dense avec kystes folliculaires et entéroïdes	O.D. ±	± Kystes ++	+	±
			O.G. ±	±	-	+
Cas n° 5 47 ans.	Douleurs pelviennes B.C.H. : muqueuse en phase secrétoire folliculo-lu-	Paroi de kyste lutéinique.	+	++ En bordure de la paroi du kyste.	+	±

Cas n° 6 19 ans	Accouchements prématurés à répétition. B.C.H. : rétention placentaire	Présence de C.J., de kystes lutéiniques. Réserve ovigène importante	+++ autour des kystes et C.J.	++		
			O.G. ++ (idem)	+	±	+
Cas n° 7 33 ans	Dysménorrhée.	O.D. : petit follicule kystique. Vestiges de corpus albicans. Réserve ovigène pauvre. O.G. : vestiges de corpus albicans. Présence de cellules lipoidiques dans le stroma gonadal.	O.D. +++ en nv du C.J.	++ dans le stroma.	+	++
			O.G. -	+ au voisinage du stroma.	+	+
Cas n° 8 36 ans	Aménorrhée du post partum de 6 mois. B.C.H. : stade folliculinique.	Absence de C.J. Nombreux reliquats vasculaires. Follicules kystiques	O.D. + dans le stroma	+	+ au nv de la paroi d'1 follicule atrétique.	+
			O.G. +	± + au nv d'un F.K.	++	±
Cas n° 9 42 ans	Trouble psychique. Recherche d'un substrat organique.	B.C.H. au 25° jour : quelques follicules primordiaux en développement, C.J.	++	++	+	±
Cas n° 10 47 ans	Métrorragies. Retard de règles de 11 jours.	B.C.H. au 43° jour du cycle. Stade folliculinique persistant.	+	±	+	-

	Clinique + B.C.H.	*Histologie Ovarienne*	*Enzymologie*			
			Lipides	*D.H.A.*	*O*	*P*
Cas n° 11 24 ans.	Stérilité I de 6 ans. B.C.H. : hyperfolliculinie.	Follicules mûrs. Traces d'anciens C.J. Bcp de follicules atrétiques.	+	+	±	±
Cas n° 12 47 ans	Fibrome. B.C.H. : endomètre de type atrophique	Albuginée mince. Stroma très dense. Dans le stroma profond : nombreuses cicatrices de C.J. Kyste lutéinique.	++	+++	++	+
Cas n° 13 38 ans	Douleurs pelviennes Endométriose.	O.D. : pls kystes folliculaires. O.G. : follicules primordiaux. Kyste folliculaire	O.D. ++ O.G. +++	+++ ++	++ ++	++ +
Cas n° 14 34 ans	Stérilité I de 3 ans B.C.H. : muqueuse atrophique.	O.D. : stroma assez fibreux C.J. ancien. Pls corps blancs Peu de follicules primordiaux. O.G. : aspect identique.	O.D. ++ O.G. ++	++ ±	+ ++	++ en voisinage des ++ vaisseaux et du c. albicans.
Cas * n° 15 25 ans	Spanioménorrhée. Obésité. Hirsutisme. Culdoscopie : aspect normal des ovaires.	Notable épaississement de l'albuginée. Pls kystes lutéiniques. Quelques C.J cicatriciels.	O.D. ± O.G. -	± ±	± +	± +

Cas n° 16 25 ans	Dysménorrhée, B.C.H. : faite au 13° jour, phase proliférative.	Kyste folliculaire. Cicatrices de follicules atrétiques.	+	+	+	+
Cas n° 17 50 ans	Fibrome. Pré-ménopause.	Vestiges de corpus albican Quelques follicules atrétiques.	O.D. + follicule atrétique	±	-	-
			O.G. +++	-	-	-
Cas n° 18 25 ans	Stérilité I de 4 ans. Cycles irréguliers	Petit épaississement fibreux cortical. Corpus albicans. Paroi kystique lutéinisée.	+	-	++	-
Cas n° 19 20 ans	Aménorrhée II de 18 mois.	O.D. : Albuginée dense, peu épaisse, stroma remanié par œdéme et lutéinisation diffuse. Nombreux kystes lutéiniques. 3 follicules par champ. O.G. : idem O.D.	O.G. ±	-	+	-
			O.D. -	-	±	-
Cas n° 20 42 ans	Fibrome.	O.D. : volumineux C.J. Follicules involutifs et atrétiques. O.G. : 1 follicule kystique. 1 kyste lutéal.	O.D. ±	+	±	-
			O.G. -	±	-	-
Cas n° 21 25 ans	Réimplantation tubaire.	Quelques follicules primordiaux. Un follicule en régression C.J. en involution.	+++ C.J. involutif	++	+	+

	Clinique + B.C.H	*Histologie Ovarienne*	*Enzymologie*			
			Lipides	*D.H.A.*	*O*	*P*
Cas n° 22 38 ans	Fibrome.	O.D. : Plages de cellules lipoïdes. Vestiges de C.J. Un follicule en régression Un follicule de De Graaf. Pls follicules kystiques O.G. : Follicules kystiques Un follicule lutéinisé. Vestige de corpus albicans Un follicule atrétique.	O.D. + / O.G. +	- / -	++ en nv des parois des f. kystiques. / ±	- / -
Cas n° 23 50 ans	Fibrome.	Plusieurs corpus albicans. Cellules lipoïdiques. Paroi kystique à cellules lutéinisées.	++	++ en périphérie des parois vasculaires et de la paroi lutéinisée	+	++ quelques traces au nv du c. albicans.
Cas n° 24 27 ans.	Stérilité II	Stroma gonadal dense présentant des vestiges de corpus albicans. En périphérie, stroma dissocié par des sérosités.	++	+	+	±

D I S C U S S I O N

Après avoir dressé un tableau récapitulatif des différentes observations et des résultats enzymologiques, quelques remarques s'imposent.

1°/ - On peut se rendre compte immédiatement, en regardant le tableau, que nos résultats sont exprimés en fonction du substrat utilisé et non en fonction de la topographie cellulaire au niveau des organites ovariens.

En effet, les différents auteurs ne précisent jamais que les 3 β OL Deshydrogénases sont positives avec la D.H.A. et la prégnénolone, la 17 β Hydroxy deshydrogénase avec l'œstradiol, mais qu'elles sont positives au niveau des cellules de la thèque interne ou de la granulosa des follicules ou des corps jaunes.

Il paraît pourtant capital de préciser la présence ou l'absence de la 3 β OLD ou de la 17 β Hydroxy D aux différents niveaux de la chaîne de biosynthèse des hormones stéroïdiennes, puisqu'on a vu l'importance des systèmes enzymatiques dans cette biosynthèse.

La négativité d'une réaction biologique souligne l'existence d'une anomalie des synthèses hormonales et il est intéressant de pouvoir localiser le point exact de la chaîne de synthèse au niveau duquel se situe cette anomalie.

2°/ - *Cependant, pour être plus complet,* il aurait été souhaitable dans notre travail, de pouvoir préciser la topographie cellulaire des sites enzymatiques.

Toutefois, dans un certain nombre de cas, il nous a été possible de les localiser de manière assez précise et d'étudier les corrélations existant entre les sites lipidiques soudanophiles et les sites enzymatiques.

Ainsi, nous relevons :

CAS NUMERO 1 :

- Lipides : ++ au niveau des corps jaunes et des zones d'hyperplasie thécale.

CAS NUMERO 2 :

- D.H.A. : + autour des kystes lutéiniques.

CAS NUMERO 3 :

- Lipides : ++ au niveau de l'ancien corps jaune.

CAS NUMERO 4 :

- D.H.A. : ± au niveau des kystes folliculaires et entéroïdes.

CAS NUMERO 5 :

- D.H.A. : ++ en bordure de la paroi kystique.
- Œstradiol : + au niveau de la paroi du kyste.

CAS NUMERO 6 :

- Lipides :
  - Ovaire droit : +++ autour des kystes et des corps jaunes.
  - Ovaire gauche : ++ au niveau des mêmes localisations.

CAS NUMERO 7 :

- Ovaire droit :
  - Lipides : +++ au niveau du corps jaune
  - D.H.A. : ++ dans le stroma.
- Ovaire gauche :
  - D.H.A. : + au voisinage des axes vasculaires.

CAS NUMERO 8 :

- Ovaire droit :
  - Lipides : + dans le stroma
  - Œstradiol : + au niveau de la paroi d'un follicule atrétique.
  - Prégnénolone : + avec la même localisation.

CAS NUMERO 14 :

- Prégnénolone sur les 2 ovaires : ++ au voisinage des vaisseaux et du corpus albicans.

CAS NUMERO 17

- Ovaire droit :
  - Lipides : + au voisinage d'un follicule atrétique.

CAS NUMERO 21 :

- Lipides : +++ au niveau du corps jaune involutif.

CAS NUMERO 22 :

- Ovaire droit :
  - Œstradiol : ++ au niveau des parois des follicules kystiques.

CAS NUMERO 23 :

- D.H.A. : ++ en périphérie des parois vasculaires et au niveau de la paroi kystique.
- Prégnénolone : quelques traces au niveau du corpus albicans.

Nous voyons donc, d'après cette liste, que dans certains cas la localisation de l'activité enzymatique a été possible.

Pourquoi n'avons-nous pas pu réaliser une topographie plus précise par rapport aux organites ovariens ?

Cela provient certainement de la méthode utilisée qu'il convient ici de critiquer.

3°/ - En effet, WATTENBERG, et tous les auteurs après lui, disposèrent pour leurs travaux :

- d'un cryostat à congélation directe ne faisant pas appel à un milieu hydrique.

Nous avons, pour notre part, utilisé des coupes à congélation classiques, ayant nécessité un passage en milieu aqueux, ce qui peut-être explique la diffusion des sites enzymatiques soit par éclatement des cellules par des phénomènes d'osmose, soit par hydrosolubilité des enzymes. Toutefois, nous ne pouvons pas donner de renseignements plus précis, les différents auteurs consultés ne semblant pas s'être heurtés à cette difficulté puisqu'aucun ne précise la solubilité des enzymes étudiés.

Pourtant, dans quelques cas, nous avions, avant d'effectuer les coupes à congélation, pratiqué une fixation du tissu ovarien dans du formol à 10 % pendant 5 minutes, sans que nous ayons pu noter une amélioration des résultats.

- Ce cryostat permet en effet de faire des coupes homogènes et extrémement fines, sans nécessiter le passage dans une phase hydrique. Or, nos coupes présentaient une épaisseur variable, n'atteignant pas la même finesse, et nous avons eu souvent des difficultés d'étalement, tout ceci rendant l'interprétation des résultats plus délicate.

D'autre part, notre travail de localisation aurait été facilité si nous avions pu faire la recherche de la 3 β OL D et de la 17 β OH D sur des coupes colorées

à l'H.E.S. qui mettent bien en évidence les différents organites ovariens, siège des activités enzymatiques.

4°/ - Que penser des résultats obtenus ? D'abord, y a-t-il une correspondance entre l'intensité des réactions lipidiques et des réactions enzymatiques ?

La distribution des lipides dans l'ovaire a été beaucoup étudiée (DEMPSEY et BASSET 1943, EVERETT 1947, Mc KAY et ROBINSON 1947, DEANE 1952).

Mais la nature exacte des relations entre les lipides et la présence de synthèse hormonale n'est pas encore bien connue.

Pourtant, IKONEN montrait en 1961, que la thèque interne des follicules en développement et les deux types cellulaires des corps lutéaux présentaient une réaction positive à la coloration au soudan IV et à celle de Schultz modifiée.

Pour DEANE et LOBEL, les gouttelettes lipidiques sont normalement limitées aux cellules de la thèque interne. Des gouttelettes occasionnelles se rencontrent dans la granulosa de follicules atrétiques.

Dans les corps lutéaux jeunes, les gouttelettes lipidiques sont petites, nombreuses, et localisées uniquement dans les cellules thécales lutéales.

Au cours du cycle, il existe une majoration de la charge lipidique des deux types cellulaires.

Mc KAY et ROBINSON (1947), FIENBERG et COHEN, localisèrent des lipides dans la thèque interne de l'ovaire humain, mais jamais dans les cellules de la granulosa, et ces mêmes auteurs trouvent des lipides dans les deux composants cellulaires des corps lutéaux.

Bien que le problème de la corrélation des lipides par rapport aux sites enzymatiques dans l'ovaire soit encore ouvert, il est intéressant de noter que cette corrélation existe dans les différents travaux publiés dans la littérature.

Cependant, quelques résultats ont été obtenus, qui furent difficilement expliqués. En effet, beaucoup d'auteurs n'ont pas réussi à démontrer la présence de lipides dans les corps lutéaux quand la sécrétion est supposée être maximale. (EVERETT 1947, DEANE et BARKER 1952)

Dans notre travail personnel, il y a parfois une discordance entre la positivité de la réaction lipidique et la présence des sites enzymatiques, témoin de la sécrétion hormonale.

DANS LE CAS NUMERO 1.

Les *lipides* sont présents au niveau des corps jaunes.

L'étude de la 3 β OL D avec la prégnénolone et celle de la 17 β OH D avec l'œstradiol sont négatives.

DANS LE CAS NUMERO 7

La réaction Soudan IV est négative alors que les 3 réactions enzymatiques sont positives.

DANS LE CAS NUMERO 17.

Au niveau de l'ovaire gauche, on note une présence abondante de lipides, alors que la recherche de la 3 β OL D est négative.

DANS LE CAS NUMERO 22

On note aussi une discordance, la réaction lipidique étant franchement positive, l'étude des 3 β OL D (D.H.A., prégnénolone) et celle de la 17 β OH D (œstradiol) sont, elles, négatives.

Ces résultats seraient donc en désaccord avec les différents auteurs qui noteraient plutôt une négativité de la réaction au Soudan IV quand la sécrétion hormonale est abondante.

Mais ces résultats rejoignent la conception d'IKONEN. En effet, pour ce dernier, la recherche des sites enzymatiques donne une indication plus sensible de la production hormonale.

5°/ - Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que l'ovulation se passe au niveau d'un seul ovaire à la fois. Il a été émis l'hypothèse qu'elle se ferait d'une façon alternée sur chaque ovaire mais il n'a pas été fait de publication sur ce point et cela ne pourrait

être vérifié qu'en faisant une coelioscopie tous les mois chez la même malade. Cela paraît bien difficile !

Mais ce que nous pouvons montrer d'un point de vue enzymologique, c'est la discordance pour la même malade entre l'intensité des réactions enzymologiques de l'ovaire droit et celle de l'ovaire gauche, ceci confirmant peut-être que l'ovulation n'a lieu qu'au niveau d'un seul ovaire, au cours d'un même cycle.

6°/ - Il est important de souligner, comme nous l'avons vu dans le bref rappel de biochimie, que les sécrétions stéroïdiennes varient en fonction de la date du cycle.

Les différents auteurs (IKONEN, FIENBERG .....) ont précisé le moment du cycle à l'aide de la B.C.H. et des frottis vaginaux. Quant à nous, il a été très rarement pratiqué des B.C.H. et des frottis vaginaux et les dates du cycle n'ont pas été souvent précisées.

Si nous observons le CAS NUMERO 5 :

- B.C.H. : muqueuse en phase folliculo-lutéinique.
- Lipides : +
- D.H.A. : ++
- Prégnénolone : ±
- Œstradiol : +

Ceci paraît logique qu'en deuxième partie du cycle, la 3 β OL D soit positive avec la DHA et la prégnénolone, preuve de la Progestérone, et que la 17 β OHD soit positive avec l'œstradiol, preuve de la sécrétion continue d'œstrogénes en 2ème partie du cycle.

Dans l'OBSERVATION NUMERO 8 :

Nous trouvons à la B.C.H., un stade folliculinique et l'examen histologique ne permet pas la mise en évidence d'un corps jaune.

Les *lipides* sont : ++

D.H.A. et Prégnénolone sont positifs mais seulement au niveau de la paroi d'un follicule atrétique, ce qui est en accord avec les résultats d'IKONEN.

Dans le CAS NUMERO 9 :

La *biopsie ovarienne* faite au 21° jour du cycle montre quelques follicules primordiaux, des follicules en développement et la présence de corps jaunes fonctionnels.

Les lipides sont : ++
La D.H.A : ++
La prégnénolone : ±
L'œstradiol : +

Ceci est en accord avec la phase du cycle et avec l'histologie.

Dans le CAS NUMERO 12 :

La *B.C.H.* montre un endomètre de type atrophique chez une femme non ménopausée de 47 ans.

L'histologie indique de nombreuses cicatrices de corps jaunes et de volumineux kystes lutéiniques.

Les lipides sont : ++
D.H.A. : +++
Prégnénolone : +
Œstradiol : ++

Il paraît y avoir un léger désaccord entre l'histologie, la B.C.H. et l'enzymologie, sauf si on considère les réactions enzymologiques au niveau des kystes lutéiniques qui sont riches en sites enzymatiques.

Dans le CAS NUMERO 13 :

Au 19° jour du cycle, *l'histologie ovarienne* révèle des kystes folliculaires et des follicules primordiaux, sans corps jaune.

- Lipides : +++
- D.H.A. : ++
- Prégnénolone : ++
- Œstradiol : +

Là encore, nous sommes en accord avec les différents auteurs, (FIENBERG et COHEN) qui ont montré la présence de la 3 β OL D au niveau des kystes folliculaires. Mais nous nous réservons de revenir sur ce point dans la suite de notre discussion.

Dans le CAS NUMERO 16 :

B.C.H. faite au 13° jour du cycle : phase proliférative.

Histologie : kystes folliculaires. Cicatrices de follicules atrétiques.

- Lipides : +
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : +
- Œstradiol : +

Ce qui correspond avec les différents organites trouvés.

De ces quelques cas, nous pouvons conclure que si effectivement il existe des variations très connues dans la sécrétion des hormones ovariennes au cours du cycle, on ne peut trouver des variations réelles enzymologiques en fonction des différentes dates du cycle, mais seulement en fonction des organites trouvés.

7°/ - Existe-t-il une corrélation entre les activités 3 β OL D et 17 β OH D et les différents types de substrat étudiés, au niveau des ovaires histologiquement normaux.

Ce qui frappe, en regardant le tableau, c'est la positivité accentuée de la réaction avec la D.H.A. par rapport à celle de la réaction avec la prégnénolone prise comme substrat.

En effet, nous notons, en mettant à part les 3 cas d'ovaires suspectés de STEIN-LEVENTHAL :

- avec la *Prégnénolone prise comme substrat* :
  - 6 réactions : ++
  - 8 réactions : +
  - 7 réactions : ±
  - 7 réactions : -
- avec la *D.H.A. prise comme substrat* :
  - 2 réactions : +++
  - 9 réactions : ++
  - 7 réactions : +
  - 6 réactions : ±
  - 4 réactions : -

A la lecture de ces résultats, on note une discordance dans la positivité des réactions enzymatiques, ce qui est normal, puisque WATTENBERG a dit : "la 3 β OLD joue un rôle important dans la synthèse de la progestérone et intervient dans les premières phases de la synthèse des androgénes".

D'autre part, on voit que le capital enzymatique est beaucoup plus fréquemment et intensément positif avec la D.H.A. pris comme substrat qu'avec la prégnénolone.

Pour ACOSTA, au contraire, "le substrat le plus actif dans les conditions expérimentales utilisées paraît être la pregnénolone; en second lieu la D.H.A."

Ceci paraît plus logique que nos propres résultats, la prégnénolone existant en tout début de la chaîne de synthèse hormonale après le cholestérol.

- avec l'*Oestradiol pris comme substrat*, nous avons recherché le capital des ovaires en 17 β OH Deshydrégénase assurant l'équilibre entre Œstone et Œstradiol.

Nous avons alors :

- 7 réactions : ++
- 12 réactions : +
- 6 réactions : ±
- 4 réactions : −

dont 2 chez une femme en pré-ménopause et 1 chez une femme ménopausée.

On voit que les réactions sont plus souvent positives aves l'oestradiol pris comme substrat. Pourtant, l'œstradiol dérive de la D.H.A.

La concentration d'œstradiol dans le plasma veineux ovarien d'une femme normale est de/g 1,7 γ/100 ml près du moment de l'ovulation. Œstrone et Œstriol ne sont pas décelés (MAHESH et GREENBLATT). C'est donc surtout la voie passant par la testostérone qui est la plus utilisée.

Donc, dans les ovaires normaux, on doit trouver un capital enzymatique riche, permettant l'équilibre entre oestrone et œstradiol. C'est ce que confirme ces résultats.

Le cas de la femme ménopausée donnant une réaction négative ne nous étonne pas, la sécrétion d'œstrogénes d'origine ovarienne longtemps après la ménopause étant presque complétement tarie.

L'absence de capital enzymatique 17 β OH Déshydrogénase dans la période pré-ménopausique est plus surprenante, car normalement dans cette période, il existe des signes d'hyperoestrogénie ou tout au moins d'action folliculinique persistante et non équilibrée par l'antagonisme progestatif, puisqu'à ce moment il y a une raréfaction de l'action progestéronique. Ce dernier point est d'ailleurs confirmé dans notre observation par l'absence de site de la 3 β OL D permettant la transformation de la pregnénolone en progestérone.

Mais ce qu'il faut dire aussi, c'est que l'on se trouve en présence, à cette période, de modifications qualitatives des œstrogénes. En effet, leur élimination se fait surtout sous forme d'œstrone et d'œstriol,l'oestradiol n'étant retrouvé qu'en très faible quantité. (HERVE, 1967).

Notre réaction négative avec l'œstradiol comme substrat peut donc s'expliquer par une absence de 17 β OH D qui empêche la transformation de l'œstrone en œstradiol.

Ces résultats ne peuvent malheureusement pas être confirmés par des auteurs compétents, la littérature étant très pauvre si ce n'est dépourvue d'études au sujet de la 17 β OL D chez la femme.

8°/ - Il est intéressant maintenant de voir quelles peuvent être les modifications enzymatiques au niveau d'ovaires pathologiques tels par exemple les *ovaires appartenant au syndrome de Stein-Leventhal ou polykystiques.*

Si tous les auteurs sont d'accord sur le rôle plus ou moins important que peut jouer la 3 β OL D dans l'apparition de ce syndrome, peu d'auteurs ont fait une publication complète sur ce sujet uniquement.

On peut citer une étude histoenzymologique faite en 1961 par Annibal ACOSTA sur des ovaires de ce type.

Avant d'en exposer les résultats, nous tenons

à souligner que ACOSTA parle de corps jaunes au niveau des ovaires steiniens, ce qui est, évidemment, extrêmement discutable.

En effet, ce syndrome, décrit en 1935 par STEIN et LEVENTHAL extériorise essentiellement une carence lutéale considérée comme absolue à partir de 22 ans (PALMER). Une imprégnation œstrogénique plus ou moins marquée et une androgénie particulièrement variable complètent le tableau.

Dans leur communication princeps, les auteurs définissent ainsi l'anatomie macroscopique : "gros ovaires, 2 à 4 fois plus volumineux que la normale, globuleux, de forme assez régulière, de surface lisse, de coloration gris perle, à reflet bleuâtre. A la coupe, la corticale paraît hypertrophique, surmontée d'une albuginée épaisse et particulièrement scléreuse. Les kystes, en nombre variable, de 20 à 100 par ovaire, sont constitués d'organites folliculaires kystiques, dont les dimensions varient entre 1 et 2 mm. *On ne rencontre pas de corps jaune actif ou régressif*, mais parfois, occasionnellement, un petit corps jaune profondément atrétique.

Si l'on rencontre un corps jaune d'ovulation récente, le diagnostic de Stein-Leventhal doit être obligatoirement écarté."

D'autre part, on a observé des nodules plus ou moins volumineux, conservant en leur centre quelques cellules et faites de nappes de cellules thécales lutéinisées et qui, enchâssées dans le stroma constitueraient, selon SAVARD, une zone de sécrétion androgénique (DE BRUX).

Peut-être ACOSTA a-t-il voulu parler de ces nodules. C'est, il semble, la seule explication, ou alors il s'agissait d'ovaires polykystiques dans lesquels on rencontre des corps jaunes régressifs ou actifs, parfois même kystiques et hémorragiques. (DE BRUX)

Il faut pourtant dire que FIENBERG et COHEN parlent de kystes folliculaires multiples dans les ovaires steiniens qui possédaient le critère hématoxyline-éosine de lutéinisation, c'est-à-dire : éosinophilie cytoplasmique et sa vacuolisation, hypertrophie cellulaire, noyau vésiculaire et nucléoles. Mais ces mêmes kystes

folliculaires ne possédaient pas le modèle d'enzyme oxydatif de lutéinisation, c'est-à-dire la 3 β OL D qui permet la formation de progestérone. Cela n'a pas été expliqué.

Ces choses étant dites, nous allons résumer les conclusions tirées du travail fait par ACOSTA.

27 cas d'ovaires appartenant à des malades avec un syndrome de Stein-Leventhal furent étudiés, en recherchant la présence et la distribution de la 3 β OL D des stéroïdes par la méthode de WATTENBERG.

Il conclut que :

- la réaction positive de la 3 β OL D dans ces ovaires se localise :

. au niveau de la thèque interne dans sa majorité (20 cas sur 27)

. dans le stroma dans quelques cas (7 cas sur 27)

. dans la cape granuleuse

. dans le corps lutéal où la réaction est maxima : la réaction positive y est très marquée et paraît se localiser préférentiellement dans les cellules granuloso-lutéiniques.

- il ne fut pas mis en évidence de corrélation entre le degré de lutéinisation de la thèque interne et l'intensité de la réaction.

- la réaction positive suit de près les phénomènes de lutéinisation quelles que soient leurs localisations.

- il n'existe pas de différence entre la réaction obtenue sur les ovaires normaux et ceux de Stein-Leventhal, sauf la positivité au niveau du stroma, mise en évidence dans une minorité de ces derniers.

- il n'existe aucune différence entre la réaction obtenue au niveau du corps lutéal des ovaires normaux et ceux provenant de Stein-Leventhal.

- on ne trouve pas de corrélation entre le cadre clinique des malades et le résultat histochimique.

- la distribution de la 3 β OL D des stéroïdes n'est pas mise en évidence dans les cellules connues comme source de production de testostérone (cellules de Leydig du testicule normal) soit qu'un tel système enzymatique n'existe pas à ce niveau, soit qu'il existe un système compétitif qui empêche le transfert de l'ion H du D.P.N.H. aux sels de tetrazolium cachant la réaction.

- la distribution des dépôts de formation suit de près les cellules productrices de progestérone (cellules granuloso-lutéiniques du corps lutéal actif) ou celles qui accumulent les précurseurs pour la production de cette hormone (cellules granuleuses lutéinisées dans le follicule).

- sa présence au niveau de la thèque interne et du stroma lutéinisé de l'ovaire signale peut-être le fait que cet enzyme joue un rôle dans la synthèse des œstrogénes.

Encore une fois, nous ne rapportons ces faits dans le seul but d'exposer un des rares travaux ayant été fait sur la relation entre le syndrome de Stein-Leventhal et la 3 β OL D. Mais comme il est toujours question de corps lutéaux et de sécrétion de progestérone, nous jetons un grand voile de suspicion sur ces conclusions puisqu'on sait qu'il y a dans ce syndrome une accumulation de D.H.A. et de Δ 4 Androsténe dione et une absence totale de progestérone.

ROLE DE LA 3 β HYDROXY DESHYDROGENASE. CONSEQUENCE DANS LA SECRETION DES ANDROGENES DANS LE SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL.

Dans la biosynthèse des stéroïdes au niveau de l'ovaire normal, une des transformations majeures est la transformation de la Δ 5 Prégnénolone en progestérone par l'action de la 3 β OL D.

La présence de *grandes quantités de Déhydroépiandrostérone* dans les ovaires polykystiques semble indiquer quelque anomalie de la 3 β OL D.

Des coupes d'ovaire furent incubées avec de la D.H.A. et la transformation totale en Δ 4 androstène dione et œstrogénes fut mesurée. Ces résultats montrent bien un pauvre capital en 3 β OL D dans les ovaires polykystiques qui contenaient de grandes quantités de D.H.A., comparés à d'autres ovaires étudiés.

L'isolement de la D.H.A. dans ces ovaires polykystiques, de plus grandes quantités de D.H.A. et de 17 α OH Prégnénolone dans ces ovaires après stimulation avec F.S.H., la présence de D.H.A. dans le sang veineux, tout confirme l'existence d'anomalie du capital enzymatique entre prégnénolone et progestérone (MAHESH et GREENBLATT).

QUE DEVIENT LE METABOLISME DES OESTROGENES DANS LE SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL. ROLE DE LA 17 β OH DESHYDROGENASE.

Les malades ayant un syndrome de Stein-Leventhal ont une sécrétion d'œstrogénes très modérément bonne, ceci jugé sur le développement des seins, les frottis vaginaux, les B.C.H. Des déterminations urinaires ont indiqué que les taux de ces hormones étaient à l'intérieur des limites de la normale.

Des anomalies enzymatiques (3 β OLD) décrites au dessus, paraîtraient interférer sur la sécrétion des œstrogénes par ces ovaires. Une étude du contenu en œstrogénes du sang veineux ovarien fut entreprise chez des sujets normaux et des malades avec un syndrome de Stein-Leventhal par la méthode de Preedy.

La concentration d'œstradiol dans le plasma veineux ovarien d'une femme normale était de 1,7 γ/100 ml ml près du moment de l'ovulation. Œstrone et Œstriol n'étaient pas décelés (cela a déjà été dit plus haut).

Quand F.S.H. était administré à une femme normale, il y avait une augmentation marquée du taux d'œstradiol. Les malades avec syndrome de Stein-Leventhal sécrétaient seulement de petites quantités d'œstradiol qui étaient comparables ou inférieures à celles trouvées dans le sang veineux de l'ovaire normal. De plus, aucune élévation importante était notée dans le contenu d'œstradiol du sang veineux ovarien d'une telle patiente même après stimulation par F.S.H.

Mais à cause de techniques pour l'instant insuffisantes, il est assez difficile de déterminer avec précision le rapport œstradiol/androgénes. On l'évalue cependant à 1/4. Quand on stimule par les gonadotrophines, le rapport œstradiol/androgénes dans le sang veineux ovarien était entre 2,24 et 5,09 chez le sujet normal, alors qu'il était de 0,058 chez une malade avec syndrome de Stein-Leventhal.

Les différences dans les rapports sont très significatifs et démontrent clairement la présence d'anomalies enzymatiques qui résultent d'une diminution de la synthèse d'œstrogénes et d'une augmentation dans la production d'androgénes. Mais ce bloc n'est pas complet. Les ovaires peuvent encore être capables de produire des quantités physiologiques d'œstrogénes à cause de la participation d'un nombre plus grand de follicules dans la production d'œstrogénes. D'autre part, la transformation des androgénes excessifs produits par l'ovaire en œstrogénes contribue à la présence d'œstrogénes dans l'urine.

En effet, dans ces ovaires, il y a, comme nous l'avons déjà vu, une accumulation d'androgénes sous forme de D.H.A., Δ4 Androsténe dione et Testostérone.

Lorsqu'on étudie les taux de sécrétion de D.H.A. de Δ 4 Androsténe dione et de testostérone, on voit que ces taux sont élevés même après suppression des surrénales. (MAHESH et GREENBLATT). Cependant la quantité de testostérone au niveau de ces ovaires est faible. Mais MAHESH et ZANDER pensent que les signes de virilisme (hirsutisme en particulier) sont dûs à la transformation d'androgénes faibles (D.H.A., Δ 4 androsténe dione) en androgénes puissants (testostérone). Cette transformation a été montrée survenir au niveau du foie.

Dans les ovaires polykystiques ou de Stein-Leventhal, la voie de biosynthèse principale des œstrogénes se fera à partir de la Δ 4 Androsténe dione qui arrivera à l'*œstrone*, œstrogéne de faible activité (10 fois moins que l'œstradiol).

Cependant, nous l'avons vu, la réaction entre œstrone et oestradiol est réversible grâce à la 17 β OLD Or, on trouve peu d'œstradiol dans les ovaires steiniens. MAHESH et GREENBLATT disent : "les malades présentant un

syndrome de Stein-Leventhal sécrétent seulement de petites quantités d'œstradiol", bien qu'il n'y ait pas de baisse marquée des œstrogénes en général.

Il faut donc admettre qu'au niveau de ces ovaires, il existe un défaut du capital en 17 β OH D. En effet, si cet enzyme existait au niveau de ce tissu ovarien, le passage vers l'œstradiol se réaliserait; et en apportant comme substrat de l'œstradiol, on aurait une réaction positive, preuve que la réaction est équilibrée entre œstrone et œstradiol. Nous verrons plus loin ce qu'il advient de ces résultats.

DISCUSSION AU SUJET DES 3 CAS DE SUSPICION DE STEIN-LEVENTHAL DANS NOS TRAVAUX PERSONNELS.

CAS NUMERO 1 :

- Histologie : albuginée épaissie, fibreuse. Hyperplasie thécale du stroma. Quelques corps jaunes cicatriciels. Kyste lutéinique.
- Culdoscopie : corps jaunes récents.
- Dosages : Œstrogénes : 59 γ /24 heures
  Pregnandiol : 1,8 mg/24 heures
- Lipides : ++ au niveau des corps jaunes et des zones d'hyperplasie thécale.
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : -
- Œstradiol : -

CAS NUMERO 2 :

- Histologie : au niveau des 2 ovaires, épaississement fibreux de l'albuginée. Nombreux corps blancs. Kystes folliculaires. Follicules primordiaux.
- Culdoscopie : ovaires steiniens.
- Dosages : Pregnandiol : 0,07 mg/24 heures.
- Ovaire droit :
  - Lipides : ±
  - D.H.A. : +

- Prégnénolone : -
- Œstradiol : ± très faible.

- Ovaire gauche :

- Lipides : +
- D.H.A. : +
- Prégnénolone : -
- Œstradiol : ± très faible.

CAS NUMERO 15 :

- Histologie : notable épaississement de l'albuginée. Plusieurs kystes lutéiniques. Quelques corps jaunes cicatriciels.
- Culdoscopie : aspect normal des ovaires.
- Dosages : Œstrogénes : 48 γ /24 heures
  Pregnandiol : 1,25mg/24 heures

- Ovaire droit :

- Lipides : ±
- D.H.A. : ±
- Prégnénolone : ±
- Œstradiol : ±

- Ovaire gauche :

- Lipides : -
- D.H.A. : ±
- Prégnénolone : +
- Œstradiol : +

D'abord, au point de vue clinique et histologique, ces 3 cas peuvent faire penser à des ovaires de Stein-Leventhal, bien que dans le cas n° 1 nous trouvions un corps jaune récent vu en culdoscopie, qui devrait faire éliminer le diagnostic de Stein-Leventhal, et aussi quelques corps jaunes cicatriciels dans les autres cas. Mais il s'agit de jeunes femmes de 18 à 25 ans. On peut donc penser que le syndrome s'est installé progressivement et assez récemment.

D'autre part, nous voyons dans ces 3 cas que :

- Les *lipides* sont toujours positifs ou faiblement positifs, sauf dans le cas n° 15 où ils sont négatifs au niveau de l'ovaire gauche.

- La *D.H.A.* donne une réaction positive ou faiblement positive.

- La *prégnénolone* donne une réaction négative sauf dans le cas n° 15 où elle est positive au niveau des 2 ovaires.

- *L'œstradiol* donne une réaction négative ou très faiblement positive, sauf dans le cas n° 15.

On voit donc que la D.H.A. est le substrat donnant des réactions le plus souvent positives. Ceci est normal puisque la voie métabolique entre Δ 4 Androsténe dione et D.H.A. et la mise en jeu d'une 3 β OL D persiste au niveau de ce type d'ovaire.

DANS LE CAS NUMERO 1

La recherche de la 3 β OL D avec la D.H.A. et la prégnénolone donne une réaction dissociée :

D.H.A.
Prégnénolone

L'étude de la 17 β OH D avec l'œstradiol est négative, ce qui confirme bien l'absence de cet enzyme, ces résultats plaidant en faveur d'un syndrome de Stein-Leventhal.

Or, les dosages biologiques montrent une élimination de Pregnandiol à 1,8 mg/24 heures, donc voisine de la normale, cette sécrétion étant imputable à la présence du corps jaune vu à la culdoscopie.

Donc, on est en droit de se demander si les perturbations enzymologiques rencontrées, ne sont pas les témoins avant terme de l'évolution de ces ovaires vers un syndrome de Stein-Leventhal. Ce n'est qu'une hypothèse qui repose sur l'extrême sensibilité et la finesse des résultats histoenzymologiques.

DANS LE CAS NUMERO 2

Nous avons trouvé une réaction négative avec la prégnénolone, très faiblement positive avec l'œstradiol et positive avec la D.H.A.

Ces résultats enzymologiques recoupent les dosages biologiques montrant une élimination de Pregnandiol à

0,07 mg/24 heures. De plus, la culdoscopie était en faveur d'ovaires de type steinien que l'histologie permettait de confirmer.

DANS LE CAS NUMERO 15.

Au niveau de l'ovaire gauche, les réactions avec prégnénolone et œstradiol pris comme substrat donnent des réactions positives ou plus ou moins positives. La D.H.A. est faiblement positive. De plus, l'élimination du pregnandiol est de 1,25 mg/24 heures et la culdoscopie montre un aspect macroscopiquement normal des ovaires. Seule la clinique pourrait être en faveur d'un syndrome de Stein-Leventhal, mais l'histologie (corps jaunes cicatriciels) et l'enzymologie permettent avec la culdoscopie de récuser ce diagnostic.

Nous voyons donc qu'en dépit des critiques que nous avons pu formuler vis-à-vis de la technique utilisée, il existe une corrélation histoenzymologie-clinique. Bien plus, l'enzymologie nous permet d'éliminer formellement un cas cliniquement suspecté d'être un Stein-Leventhal (cas n° 15) et dans le cas n° 1, elle nous permet de révéler un trouble enzymatique chez une malade de 18 ans, ce trouble enzymatique étant identique à celui décrit dans les ovaires steiniens, cette dernière constatation nous permettant de conseiller une surveillance clinique chez cette malade en raison de l'éclosion possible d'un syndrome de Stein-Leventhal.

APPORT DE L'HISTOENZYMOLOGIE DANS LE CAS DE KYSTES FOLLICULAIRES PERSISTANTS. TRAVAUX DE FIENBERG ET COHEN, 1966.

Ces kystes folliculaires furent définis comme des follicules distendus, souvent avec altération de la granulosa, présentant des signes dégénératifs et des modifications de la morphologie cellulaire par suite de la distension de ces kystes.

Ces auteurs ont étudié la répartition de la 3 β OLD et des lipides au niveau de la thèque interne et de la granulosa.

L'étude de ces résultats montre l'existence, au niveau de la thèque interne de lipides soudanophiles et Schultz positifs. Au niveau de la granulosa, il existe par contre une absence de substance lipidique et une négativité des 3 β OL D.

9°/ - ASPECT DE L'HISTOENZYMOLOGIE DANS LE CADRE DE LA PATHOLOGIE OVARIENNE TUMORALE.

A propos d'un cas d'arrhénoblastome.

Le cas étudié est celui d'une jeune fille de 17 ans, présentant un tableau d'hirsutisme avec aménorrhée secondaire et chez laquelle la biopsie ovarienne droite permet de porter le diagnostic d'arrhénoblastome. L'éxérèse chirurgicale de cette volumineuse tumeur permet de confirmer le diagnostic en éliminant une dégénérescence maligne.

La 3 β OL D fut recherchée toujours par la méthode de Wattenberg.

Des témoins réalisés ont permis de vérifier la valeur des réactifs par l'absence de réaction en absence de substrat.

L'étude des lipides par le noir soudan sur coupes à congélation a été réalisée.

RESULTATS.

L'étude des 3 β OL D avec D.H.A., prégnénolone et de la 17 β OH D avec l'œstradiol est négative.

De nombreuses cellules soudanophiles sont mises en évidence au niveau du tissu interstitiel de la tumeur.

DISCUSSION.

La régression du syndrome endocrinien après éxérèse chirurgicale souligne le rôle actif de l'arrhénoblastome dans les processus hormonaux et dans les mécanismes de synthèse.

Le fait que la tumeur est source d'androgénes est renforcé par l'extraction d'androgénes actifs réalisée à partir de ces tissus par SIMMER. L'étude de la

synthèse d'androsténe dione et de testostérone par les tissus arrhénoblasteux in vitro à partir de la prégnénolone et de la progestérone a été faite par SAVARD et KASE.

Enfin, le taux de testostérone est plus élevé dans le sang veineux que dans le sang artériel au niveau de la vascularisation de l'ovaire tumoral. (SIMMER).

La recherche des 3 β OLD avec la Δ 4 androsténe 3 β 17 β diol est modérément positive au niveau des cellules interstitielles. Avec la D.H.A., cette même activité est négative (BRANDAU). L'étude des 3 β OLD est déterminante. Lorsque des substrats présumés physiologiques, tel prégnénolone pour le corps jaune, D.H.A. pour le testicule, sont utilisés, une activité faible ou nulle est observée (GOLDBERG et MAYER). Une des explications données est la suivante : la progestérone qui est formée quand le substrat est la prégnénolone inhibe les réactions déshydrogénasiques des cellules du corps jaune; de manière similaire, la D.H.A. inhibe les réactions déshydrogénasiques des cellules interstitielles du testicule. On peut postuler que l'usage d'un substrat non physiologique interfére avec la mise en jeu des mécanismes homéostasiques qui doivent maintenir l'équilibre cellulaire. Si tel est le cas, ces constatations sont en accord avec les travaux de SMITH et RYAN et suggèrent que dans le corps jaune la voie de synthèse de la progestérone se fait à partir de la prégnénolone par l'intermédiaire de la 17 α Hydroxy progestérone, de la testostérone et de l'œstradiol.

Dans la thèque des follicules et dans les cellules interstitielles du testicule, l'essentiel des biosynthèses semble se faire à partir de la D.H.A. donnant androsténe diol, œstradiol, ou testosterone sans passage par la progestérone.

L'étude des éléments épithéliaux tumoraux et testiculaires donne des résultats analogues.

GOLDBERG et coll. ont montré que dans l'arrhénoblastome et les tumeurs de la granulosa, l'activité 3 β OLD est faible.

Inversement, les tumeurs thécales sécrétant des œstrogénes ont une activité 3 β OLD supérieure.

Les tumeurs ovariennes d'origine testiculaire ne possèdent aucune activité 3 β OLD en présence deD.H.A. à l'inverse des tumeurs provenant des cellules lutéales et surrénaliennes.

ZANDER et coll. ont mis en évidence au niveau de l'ovaire normal un équilibre hormonal se faisant vers l'élaboration de l'androsténe dione. Dans l'arrhénoblastome, ce même équilibre se déplace vers la testostérone en dépit d'une faible activité de la 17 β OHD supérieure toutefois à l'activité de 3 β OL D. Cette dernière est révélée en présence de Δ 4 androsténe 3 β 17 β Diol. Dès lors, à partir de ce substrat, se trouve élaboré d'une part l'acétate de testostérone et d'autre part, par l'intermédiaire de la 17 α OH Progestérone, l'androsténe dione qui en présence de 17 β OH D donne de la testostérone qui est sécrétée en excès.

C O N C L U S I O N

Nous nous sommes efforcés dans ce travail, de réaliser une synthèse des travaux histoenzymologiques pratiqués sur l'ovaire de femme en période d'activité génitale et schématiquement sur l'ovaire d'animal.

Nous avons cherché à pénétrer les mécanismes de synthèse des hormones stéroïdiennes au niveau de l'ovaire et, pour ce faire, nous avons appliqué la technique de Wattenberg à la recherche des 3 β OLD et de la 17 β OH D au niveau de 25 ovaires normaux et pathologiques.

Si notre méthodologie peut être critiquable sur certains points, nous tenons à souligner les difficultés rencontrées sur le plan pratique tant dans la conservation des ovaires que dans la réalisation des substrats.

Si certains de nos résultats sont discordants par rapport aux données de la littérature, si d'autres, au contraire, nous permettent de préciser le faciès enzymatique de l'ovaire dans le cas de quelques syndromes de Stein-Leventhal, nous pensons que l'histoenzymologie, à l'heure actuelle en plein essor, doit être étendue et complétée par d'autres travaux, en particulier travaux sur des ovaires tumoraux, l'enzymologie nous laissant espérer la possibilité d'une compréhension de l'histogénése des tumeurs ovariennes.

La complexité des chaînes de synthèse hormonale au niveau de l'ovaire, la réceptivité variable de ce même organe avec ses conséquences sur les modifications endométriales et sur les problèmes de stérilité souligne la place que l'histoenzymologie doit prendre dans l'étude histo-physiologique de l'ovaire en général.

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
R. DARMAILLACQ

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 2 Juillet 1973
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

1. ACOSTA A. - Etude clinique, endocrinologique et expérimentale du syndrome de Stein-Leventhal. Université Nationale de Cordoba 1961.

2. ADAMS E. et HERTIG A.M. - STudies on the human corpus luteum. Observations on the ultrastructure of development and régression of the luteal cells during the menstrual cycle. J. Cell. Biol. 1969, 41, 696-715.

3. ALLEN E. et WOOLF - Medullary resection of the ovaries in the Stein-Leventhal syndrome. Am. J. Obs. and Gynec. 1959, 77, 826-830.

4. AXELROD L.R. - Enzymic inadequacies of humain polycystic ovaries. Arch. Biochem. Biophys. 1961, 95, 547.

5. BAILLIE A.H. et FERGUSON M.M. - Dévelopments in steroid histochemistry. Academic Press, London et New-York 1966.

6. BARKA T. et ANDERSON P.J. - Histochemistry. Theory, Practice, Bibliography. Hoeber New-York 1963.

7. BEYER K.F. et SAMUELS L.T. - Distribution of steroid 3 β OLD in cellular structures of the adrenal gland. J. Biol. Chem. 1956, 219, 69-76.

8. BLANCHETTE - Ovarian stéroid cells. Différentiation of the lutein cell from the granulosa follicle during the preovulatory stage and under the influence of exogenous gonadotrophines. J. Cell. Biol. 1966, 31, 501-516.

9. BOSS J.H. et GRAIG J.M. - Histochemical distribution patterns of oxydative enzymes in the human placenta.
Obst. and Gynec. 1962, 20, 570.

10. BRODIE A.F. et GOTS J.S. - Effects of an isolated deshydrogenase enzyme and flavoproteine on the reduction of triphenyl tetrazolium chlorie
Science 1951, 114, 40-41.

11. BROOKS A.V. et PRINTY F.T. - Patterns of stéroid excretion three types of post-pubertal hirsutism
J. Endocrinol. 1960, 21, 263.

12. BURROWS H. - Biological action of sex hormones.
Page 475, Cambridge University Press, 1949.

13. BUSTON C.L. et WIELE V. - Resection for polycyctic ovaries : a critical analysis of 40 operations
J.MédNew-England 1954, 251-293.

14. CORNER G.W. - The histological dating of the human corpus luteum of menstruation.
Amer. J. Anat. 1956, 98, 377.

15. COX R.I. et SHEARMAN R.P. - Abnormal excretion of pregnanetriolone and Δ 5 Pregnanetriol in the Stein-Leventhal syndrome.
J. Clin. Endocrinol. 1961, 21, 586.

16. DAVIES et BROADUS - Studies on the fine structure of ovarian stéroid secreting cells in the rabbit. The normal interstitial cells.
Amer. J. Anat. 1968, 123, 441-447.

17. DEANE H.W. et LOBEL B.L. - Further observations on stéroid 3 β OLD activity in the reproductive system ofthe female rat.
A. Histochem. 1961, 6, 283-291.

18. DEANE H.W. et LOBEL B.L. - Enzymic histochemistry of normal human ovaries of the menstrual cycle, pregnancy, and the early puerperium.
Amer. J. Obst. Gynec. 1962, 83, 281.

19. DEMPSEY E.W. - Chemical cytology of the endocrine glands. Recent progress in hormone research. 1948, 3/127.

20. DOBRINER K. et JONES R.N. - Infrared absorption spectra of steroids.
Interscience Publishers, Inc. New-York 1953.

21. DORFMAN R.I. et UNGAR F. - Metabolism of stéroid hormones.
Burgess Publishing Co., Minneapolis 1954.

22. DORFMAN R.I. - Metabolism of androgens, oestrogens and corticoides.
Am. J. Med. 1956, 21, 679-687.

23. FARBER E. et STERNBERG W.H. - Tetrazoliums strains for diphosphopyridine nucleotide (DPN) diaphorase and triphospho pyridine nucleotide (TPN) diaphorase in animal tissues.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954, 86, 534-537.

24. FARBER E. et STERNBERG W.H. - Histochemical localisation of specific oxydative enzymes. Tetrazolium strains for diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase.
J. Histochem. Cytochem. 1956, 4, 254-265.

25. FIENBERG R. et COHEN R.B. - Oxydative enzymes in luteinizatin : an histochemical study with special reference to persistent follicular cysts and the stromal theca cell.
Obstetric and Gynecology. 1966, Vol. 28 n° 3, 406-415.

26. FIENBERG R. - A study of diffuse stromal thecosis of the ovary and superficial collagenization with follicular cysts (S.L. ovary)
Obstet. Gynec. 1963, 21, 687.

27. FIENBERG R. - Ovarian oestrogenic tumors and diffuse oestrogenic thecomatosis in post-menopausal colporragia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1958, 76, 851.

28. FIENBERG R. et COHEN R.B. - A comparative histochemical study of the ovarian stromal lipid band, stromal theca cell, and normal ovaria follicular apparatus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1965, 92, 958.

29. FLECHTER B. et TAYLOR J.R. - Histochemical changes in the ovaries of normal and experimentally treated rats.
Acta Endocrinologica 1961, 36, 361-364.

30. FLERKO et HAJOS - Electron microscopic observations on rat ovari in différent stages of development and steroidogenesis.
Acta Morph. Acad. Cci. Hung. 1967, 15, 163-183.

31. FORAKER A.G. et DENHAM S.W. - Deshydrogenase activity in the ovary.
Obstet. and Gynec. 1953, 2, 407.

32. FOTHERBY K. - Biochimie de l'ovaire normal.
Revue de Médecine n° 24, juin 1972.

33. GALLAGHER et KAPPAS - Adrenocortical hyperfunction in "idiopathic" hirsutism and the S.L. syndrome.
J. Clin. Invest. 1958, 37, 794.

34. GEIST S.H. et GAINES S.A. - Diffuse luteinisation of the ovaries associated with the masculinisation syndrome.
Am. J. Obst. and Gynec. 1942, 43, 975.

35. GEMZELL C.A. - Hirsutism.A clinical study of ovarian pathology and the urinary excretion of 17 ketosteroids.
Acta Endocrinologica. 1959,30, 387.

36. GOLDBERG B. et JONES G.E. - A histochemical study of steroid 3 β OLD activity in some steroid producing tumors.
Am. J. Obst. and Gynec. 1963, 86, 1003.

37. GOLDBERG B. et JONES G.E. - A histochemical study of substrate specificity for the steroid 3 β OLD and isomerase systems in human ovary and testis.
J. Histochem Cytochem. 1964, 12, 880.

38. GOLDBERG B. et JONES G.E. - Steroid 3 β OL D activity in human endocrine tissues.
American Journal of Obstet. and Gynec. juin 1963, p. 349-359.

39. GOLDZIEHER J.W. - Adrenal and ovarian steroidogenesis in the sclerocystic ovary syndrome.
Acta Endocrinologica 1960, 51, 617.

40. GOMORI G. - Quantitation in histochemistry in microscopic histochemistry.
University of Chicago Press. 1952, p. 20-25.

41. GREEN - The ultrastructure of the human ovary. The luteal cell during the menstrual cycle.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 1965, 92, 946-957.

42. GREENBLATT R.B. - The polycystic ovary syndrome.
In Clinical Endocrinology, 1960, Vol. I, New-York, Grune, p. 498.

43. GURAYA - A comparative histochemical study of interstitial tissue and follicular atresia in the mammalian ovary.
Anat. Rec. 1964, 149, 411-434.

44. HAYANO M. et DORFMAN R.I. - Some aspects of the biogenesis of adrenal steroid hormones. Recent progress in hormone research.
1956.

45. HEARD R.D. - Biogenesis of the sterols and steroid hormone.
Vol. 12, 45, 1956.

46. HERMANN W. - The problem of mild adrenal hyperplasia.
Fertil. and Steril. 1960, 11, 74.

47. IKONEN M. et NIEMI M. - Localisation histochimique des 4 systèmes de déshydrogénases dans l'ovaire humain normal pendant le cycle menstruel. 1961.

48. KUN E. - Mechanism of enzymatic reduction of triphenyl tetrazolium chloride.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 78, 195-197.

49. LEVY H. et DEANE H.W. - Visualisation of steroid 3 β OLD activity in tissues of intact hypophysectomized rats.
Endocrinology 1959, 65, 932-943.

50. LIPSETT M.B. - Urinary ketosteroids and pregnanetriol in hirsutism.
J. Clin. Endocrinol. 1960, 20, 180.

51. MAC KAY D.G. et ROBINSON D. - Observations on the fluorescence, birefringence and histochemistry of the human ovary during the menstrual cycle.
Endocrinology, 1947, 41, 378.

52. MAC KAY D.G. et PINKERTON J.H. - The adult human ovary : a histochemical study.
Obstet. and Gynec. 1961, 18, 13.

53. MAHESH V.B. et GREENBLATT R.B. - Secretion of androgens by the polycystic ovary and its significance.
Fertil. Steril. 1962, 13, 513.

54. MAHESH V.B. et GREENBLATT R.B. - Steroid synthesis in ovaries of normal and hirsute females.
Proc. Forty third Meeting Endocrine Society New-York juin 1961.

55. MAHESH V.B. et GRENNBLATT R.B. - Physiology and pathogenesis of the Stein-Leventhal syndrome.
Nature 1961, 191, 888.

56. MAUVAIS-JARVIS P. et BERCOVICI J.P. - Biogénèse des stéroides ovariens.
Presse Médicale mars 1968, n° 12, p. 571-575.

57. MORRIS J.M. et SCULLY R.E. - Endocrine pathology of the ovary.
Mosby, St Louis, Mo, 1957, p. 171.

58. MOSSMAN H.W. et KOERING M.J. - Cyclic changes of interstitial gland tissus of the human ovary.
Amer. J. Anat. 1964, 115, 235-256.

59. MOTTA P., TAKEVA Z. et BOURNEVA - A histochemical study of Δ 5 3 β hydroxy steroid deshydrogenase activity in the interstitial cells of the mammalian ovary.
Experientia 1970, 26, 1128-9.

60. MOTTA P. et TAKEVA Z. - An electron microscopic and histochemical Δ 5 3 β OLD in the interstitial cells of the human ovary in different stages of foetal and adult life.
C.R. Acad. Bulg. Sci. 1970, 23, 883-886.

61. MOTTA P. et NESCI E. - The fine structure of the interstitial cell in the mammals ovary and its morphological cyclical changes.
Zellforsch, in press.

62. MOTTA P. - A comparative histochemical study of Δ 5 3 β OLD and lipid content in the rat ovary with special reference to the interstitial cells.
Acta Histochemica (Jena) 1970, 38, 340-51.

63. NACHLAS M.M. - Cytochemical demonstration of succinis deshydrogenase by the use of a new p.nitrophenyl substitued ditetrazolium.
J. Histochem. Cytochem. 1957, 5, 420-436.

64. NIEMI M. et IKONEN M. - Cytochemistry of oxydative enzyme systems in the Leydig cells of the rat testis and their fonctionnal signifiance.
Endocrinology 1962, 70, 167.

65. O'DONNEL V. et MAC CAIG S, - Biosynthesis of steroids by humain ovaries.
Biochem. J. 1959, 71, 98.

66. PERLOFF W.H. - Hirsutism.
A.M.A. Arch. Int. Med. 1957, 100, 981.

67. PERLOFF W.H. et CHANNICK - Clinical management of idiopathic hirsutism (adrenal virilism).
J.A.M.A. 1958, 167, 2041.

68. PERLOFF W.H. - The Stein-Leventhal ovary. A manifestation of hyperadrenocorticisme.
Fertil. and Steril. 1958, 9, 247.

69. PEARLMAN W.H. - The conversion of Δ 5 Pregnene 3 β OLD One to progestérone by homogeniates of human placental tissue.
J. Biol. Chem. 1954, 208, 231-239.

70. PUPKIN M. - Deshydrogenases in the rat ovaries. A histochemical study of Δ 5 3 β OLD and enzymes of carbohydrate oxydation during the estrous cycle.
Endocrinology 1966, 79, 316-327.

71. RENNELS E.G. - Influence of hormones on the histochemistry of ovari interstitial tissue in the immature rat.
Am. J. Anat. 1951, 88, 63-108.

72. RUBIN B.L. et DEANE H.W. - Changes in Δ 5 3 β OLD activity in the ovarie of maturing rats.
Endocrinology 1963, 72, 924-930.

73. RUTENBURG A.M. - Preparation of a new tetrazolium salt which yields a the pigment on reduction and its use in the demonstration of enzymes in normal and neoplastic tissues.
Cancer Res. 1950, 10, 113-121.

74. RYAN K.J. et SMITH D.W. - Biogenesis of oestrogens by the human ovary III. Conversion of cholesterol 4-C 14 to estrone.
J. Biol. Chem. 1961, 236, 2204.

75. RYAN K.J. et SMITH O.W. - Biogenesis of estrogens by the human ovary IV. Formation of neutral steroid intermediates.
J. Biol. Chem. 1961, 236, 3207.

76. SAMUELS L.T. - The influence of chorionic gonadotrophins on the 3 β OLD activity of testis and adrenals.
Endocrinology, 1956, 58, 435-442.

77. SAMUELS L.T. - An enzyme in endocrine tissues which oxydizes Δ 5 3 OH Steroids to unsaturates ketones.
Science, 1951, 113, 490-491.

78. SAVARD K. - Formation of androgens by human arrhenoblastoma.
J. Clin. Endocrinol. 1961, 21, 165.

79. SAVARD K. - Rôle des gonadotrophines dans la biogénèse des stéroïdes de l'ovaire.
Revue Européenne Endocrine, 1965, 2, 273-298.

80. SCULLY R.E. et COHEN R.B. - Oxydative enzyme activity in normal and pathologic human ovaries.
Obstet. Gynec. 1964, 24, 667.

81. SEEMAN A. - Contribution à l'étude de la formation d'androgénes par l'ovaire.
Acta Endocrinol. 1961, 37, 31.

82. SHORT R.V. et LONDON D.R. - Defective biosynthesis of ovarian steroids in the Stein-leventhal syndrome.
Brit. M.J. 1961, 1724.

83. STEIN et LEVENTHAL - American Journal Obstetric. 1935, 29, 181.

84. STERNBERG W.H. - Morphology, androgenic function, hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus.
Am. J. Path. 1949, 25, 493.

85. STURGIS S.M. - Rate of atresia of ovarian follicles, in the rhesus monkey.
Contribution to embryology, 1949, 33, 67.

86. SWEAT M.L. et BERLINER D.L. - The synthesis and metabolism of progestérone in the human and bovine ovary.
Biochem. and Biophys. acta, 1960, 40, 289.

87. WARREN J.C. et SALHANICK H.A. - Steroid biosynthesis in the human ovary.
J. Clin. Endocrinol. 1961, 21, 1218.

88. WATTENBERG L.W. - Microscopic histochemical demonstration of steroid 3 β OLD in tissue sections.
J. Histochem. Cytochem. 1958, 6, 225-232.

89. WHITE R.F. et HERTIG A.T. - Histological and histochemical observations on the corpus luteum of human pregnancy with special reference to corpora lutea associated with early, normal and abnormal ovary.
Contrib. Embryol. n° 224 Carnegie Instit. 1951, 34-55.

90. WIEST W.C. et ZANDER J. - Metabolism of progesterone 4 - C 14 by an arrhenoblastoma.
J. Clin. Endocrinol. 1959, 19, 297.

91. ZANDER J. - Steroids in the human ovary.
J. Biol. Chem. 1958, 232, 117.

EDITIONS BERGERET - 71-73, rue Leyteire - 33000 BORDEAUX
Tél. 91.12.59